

ÉTUDE COMPARÉE
des

Actions Pharmacodynamiques de l'Adonidine
et de l'Extrait Aqueux total
d'Adonis Vernalis

(Travail des Laboratoires de Chimie minérale et organique
et de Physiologie)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ (mention Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 1929

par

MARCEL RIBÈRE

Interne des Hôpitaux, Lauréat de la Faculté, Préparateur de Cours de Chimie minérale et organique

né le 16 Mai 1900 à Souk-Ahras (Constantine)

MEMBRES DU JURY :

MM. PORTES, Professeur de Physique Médicale.....	Président
MUSSO, Professeur de Pharmacie.....	Juge
SENEVET, Professeur de Botanique et Matière Médicale.....	»
HERMANN, Agrégé (Physiologie).....	»

1929

Imprimerie MINERVA 5, Rue Clauzel, Alger
ALGER

ÉTUDE COMPARÉE
des
Actions Pharmacodynamiques de l'Adonidine
et de l'Extrait Aqueux total
d'Adonis Vernalis

(Travail des Laboratoires de Chimie minérale et organique
et de Physiologie)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ (mention Pharmacie)

présentée et soutenue publiquement le 18 Juin 1929

par

MARCEL RIBÈRE

Interne des Hôpitaux, Lauréat de la Faculté, Préparateur de Cours de Chimie minérale et organique

né le 16 Mai 1900 à Souk-Ahras (Constantine)

MEMBRES DU JURY :

MM. PORTES, Professeur de Physique Médicale.....	<i>Président</i>
MUSSO, Professeur de Pharmacie.....	<i>Juge</i>
SENEVET, Professeur de Botanique et Matière Médicale.....	<i>»</i>
HERMANN, Agrégé (Physiologie).....	<i>»</i>

1929

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN
DOYEN HONORAIRE
ASSESEUR

MM. ARDIN-DELTEIL (*, I. Q.).
HERAIL (*, I. Q.).
GILLOT (I. Q.).

PROFESSEURS

Clinique médicale.....
Clinique ophtalmologique.....
Clinique médicale infantile.....
Clinique des maladies des pays chauds,
des maladies syphilitiques et cutanées...
Clinique chirurgicale.....
Clinique obstétricale et puériculture du
1^{er} âge.....
Clinique chirurgicale infantile et d'ortho-
pédie.....
Histologie et embryologie.....
Anatomie pathologique.....
Chimie biologique et toxicologie.....
Hygiène, hydrologie et climatologie.....
Physiologie.....
Pharmacie.....
Chimie minérale et organique.....
Médecine légale.....
Anatomie.....
Microbiologie et parasitologie.....
Physique médicale.....
Anatomie médico chirurgicale et médecine
opératoire.....
Botanique et matière médicale.....
Pathologie générale et pathologie médicale.

MM. ARDIN-DELTEIL (*, I. Q.)
CANGE (*, I. Q.).
GILLOT (I. Q.).

RAYNAUD (*, I. A. Q.).
COSTANTINI (*, A. Q., I.).

LAFFONT (*, I. A. Q.).

LOMBARD (*, I. Q.).
WEBER (*, I. Q.).
POUJOL (I. Q.).
MAILLARD (*, I. Q.).
CHASSEVANT (o. *, o. *, I. Q.).
TOURNADE (O. *, I. Q.).
MUSSO (I. Q.).

GIRAUD (*, I. A. Q.).
LEBLANC (*, I. Q.).
PINOY (*, I. Q.).
PORTES (*, I. Q.).

CABANES (*, I. Q.).
SENEVET (*, A. Q.).
AUBRY (*, A. Q., I.).

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. Q.).
VINCENT (*, I. Q.).

MM. HERAIL (*, I. Q.).
SOULIÉ (*, I. Q.).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages-
femmes.....
Cours de Clinique d'oto-rhino-laryngologie

MM. FUSTER (*, I. Q.).
ABOULKER (*, I. Q.).

AGRÉGÉS

Chirurgie.....
Médecine.....
Physiologie.....
Histoire naturelle pharmaceutique.....
Anatomie.....
Chimie médicale.....
Obstétrique.....
Histologie.....



MM. DUBOUCHER.
FERRARI (A. Q.).
POROT (A. Q.).
LEBON (*, I. Q.).
HERMANN (*, I. Q.).
FOURMENT.
RIBET (*, I. Q.).
WUNSCHENDORFF (I. Q.).
HOUEL (*, I. Q.).
COURRIER (*, I. Q.).

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

A LA MEMOIRE CHERIE DE MON GRAND-PERE

A MA GRAND-MERE

A MA MERE

*dont la tendresse à mon égard ne
s'est jamais démentie.*

A MON PERE

*mon premier Maître en Pharmacie.
dont la vie toute de travail a toujours
été pour moi le plus précieux encourage-
ment.*

*A tous les deux, faible témoignage
de mon inaltérable affection.*

MA FEMME ET A MON PETIT JACQUES

En gage d'un amour et d'une tendresse toujours plus grands.

A MA TANTE ET A MON ONCLE

En toute affection.

MON COUSIN LE PROFESSEUR DESGREZ

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Membre de l'Institut

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

en témoignage d'affectueuse admiration.

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE, LE PROFESSEUR GUILLEMARD

Professeur de Chimie Minérale et Organique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Alger
Chevalier de la Légion d'Honneur

In memoriam.

A LA MEMOIRE DU :

PROFESSEUR THÉODORE MALOSSE

ET DE SON FILS LE PROFESSEUR HENRI MALOSSE

Mes Maîtres et mes Amis.

A MES JUGES

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

MEIS ET AMICIS

AVANT-PROPOS

Les remerciements que l'élève adresse à ses Maîtres, au soir de sa thèse, sont un juste hommage de reconnaissance pour une collaboration au cours de laquelle il s'est efforcé de profiter de leurs enseignements avec la plus entière docilité. Et c'est ainsi qu'une douce atmosphère de cordialité préside à ce jour inaugural, puisqu'il représente le terme, trop vite arrivé, d'un travail en commun.

Cette grande joie ne nous aura pas été accordée dans sa plénitude ! Le Maître auquel nous devons le sujet de cette thèse n'est pas aujourd'hui parmi nous ! Une cruelle maladie, que toute la science de ses amis et l'admirable dévouement des siens n'a pu réussir à maîtriser, l'a rapidement enlevé à notre affectueuse admiration. Le professeur GUILLEMARD, qui nous avait accueilli comme préparateur dans son laboratoire, il y a deux ans, avait toujours été pour nous d'une bienveillance extrême. C'est sur ses conseils que nous avons abordé ce travail, c'est à lui que nous avons confié nos projets, et c'est à son Ecole toute de Science, de Droiture et de Bonté que nous commençons à entrevoir l'avenir sous les plus heureux auspices. Notre Maître n'est plus. Que sa mémoire vénérée reçoive, aujourd'hui, un solennel hommage de reconnaissance et d'impérissable souvenir.

Et pourtant, dans la solitude que sa disparition avait créé autour de nous, un de ses collaborateurs

s'inspirant d'une même méthode et d'un même désintéressement généreux, nous est resté. M. le professeur HERMANN s'est offert à poursuivre l'œuvre entreprise. Jamais, comme aujourd'hui, les mots ne nous ont paru si petits pour traduire, comme nous le voudrions, tout ce que ce Maître a pu faire pour nous. Non seulement il accepta de nous confier les résultats de ses recherches personnelles, mais encore il voulut bien tenter et réussir les expériences les plus délicates pour augmenter la documentation scientifique de notre travail. Que M. le Professeur HERMANN veuille bien accepter nos sentiments respectueux de bien sincère et inaltérable reconnaissance, et l'expression de la gratitude que nous lui portons d'avoir fait revivre en nous la pensée de notre Maître GUILLEMARD.

Après avoir adressé nos remerciements à tous nos Maîtres de la Faculté, nous témoignerons une particulière gratitude à ceux qui ont contribué plus spécialement à la formation de notre esprit et qui se sont intéressés à notre travail.

M. le Professeur PORTES, ami et collaborateur du Professeur GUILLEMARD, a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse. Déjà, au cours de nos études, nous avons eu l'occasion de profiter d'une bienveillance qu'il nous a toujours témoignée avec son affabilité coutumière. Il nous a aidé de ses conseils et de ses encouragements ; qu'il reçoive aujourd'hui l'hommage public de toute notre reconnaissance.

M. le Professeur Musso a mis très obligeamment à notre disposition les ressources de sa bibliothèque personnelle et nous a ainsi grandement facilité notre tâche au cours de notre bibliographie. En acceptant un siège dans notre jury de thèse, notre

Maître témoigne hautement des relations de cordialité respectueuse qui ont toujours existé entre nous. Qu'il veuille bien agréer l'hommage de notre gratitude.

M. le Professeur SENEVET nous a fait l'honneur de siéger dans notre jury et s'est particulièrement intéressé à la partie botanique de notre travail ; nous l'assurons de nos sentiments de profonde reconnaissance.

C'est dans le laboratoire de M. le Professeur TOURNADE qu'a été faite toute la partie pharmacodynamique et physiologique de nos recherches ; nous prions ce Maître éminent de notre Faculté de bien vouloir agréer nos remerciements très respectueux.

Nous remercions également M. CAUJOLLE, Chef des Travaux pratiques et Chargé de cours, car c'est toujours avec la plus grande obligeance qu'il s'est mis à notre disposition, toutes les fois où nous avons eu recours à son érudition scientifique.

Qu'il nous soit permis en terminant d'exprimer le vœu de conserver avec nos Maîtres les relations amicales et scientifiques qui font le charme de leur vie de laboratoire.

INTRODUCTION

Les travaux relatifs à l'*Adonis vernalis* et à l'adonidine ont été si nombreux dans ces dernières années que l'on peut s'étonner de voir encore une thèse consacrée à l'étude de ces produits.

Cependant, peu de recherches ont été faites sur les propriétés de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*; les auteurs se sont surtout préoccupés d'extraire de la plante diverses substances actives et d'étudier leurs actions pharmacodynamiques. D'ailleurs, à la lecture des notes et mémoires publiés sur ce sujet, on s'aperçoit que plus d'un point demeure controversé et qu'il règne encore bien des obscurités sur le mécanisme des effets thérapeutiques de l'adonidine.

En avril 1927, notre regretté maître, le Professeur GUILLEMARD a mis au point un mode de préparation et de stérilisation de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*. A sa demande, M. le Professeur agrégé HERMANN a vérifié l'activité de cet extrait, puis établi l'identité de ses effets pharmacodynamiques et de ceux de l'adonidine. Chemin faisant, divers problèmes physiologiques controversés ont été soumis à de minutieuses investigations expérimentales. Enfin, quelques recherches pharmacographiques et chimiques sont venues s'adjoindre à ce travail.

C'est l'exposé général des résultats accumulés depuis plus de deux ans qui fait l'objet de notre

thèse; son but est de montrer l'identité des actions pharmacodynamiques de l'extrait aqueux de l'*Adonis vernalis* et de l'Adonidine, et de mettre en lumière les acquisitions nouvelles qui s'ajoutent à la pharmacologie de ces produits.

HISTORIQUE

L'étude pharmacodynamique de l'*Adonis vernalis* commence en 1882, avec les travaux de BUBNOW de Saint-Pétersbourg. Cet auteur reconnaît, le premier, à l'infusion des feuilles de cette plante, le pouvoir d'augmenter la force et de régulariser le rythme du cœur, d'exagérer la sécrétion de l'urine (1), dont la densité demeure normale par suite d'une plus grande excrétion d'urates et de chlorures. Il attire, de plus, l'attention sur l'analogie de ces effets avec ceux de la digitale.

C'est également en 1882 que VINCENZO CERVELLO isole de l'*Adonis vernalis* un glucoside, qu'il dénomme « adonidine » et qu'il considère comme étant le seul principe actif de la plante (2).

A partir de 1882, l'étude chimique de l'*Adonis vernalis* ne se poursuit qu'avec lenteur; contradictions et incertitudes ne manquent pas dans les notes et mémoires publiées sur le sujet; actuellement encore la question demeure confuse. Au contraire, l'étude des effets physiologiques et toxiques de l'adonidine fait l'objet d'une suite ininterrompue

(1) En Russie et en Sibérie, l'*Adonis* était utilisé empiriquement pour combattre l'hydropisie; l'opinion publique lui attribuait également un certain pouvoir abortif.

(2) En 1879, LINDEROS avait déjà extrait de l'*Adonis* un corps cristallisé qu'il avait assimilé à l'acide aconitique.

de travaux et la plupart des actions pharmacodynamiques de ce glucoside sont maintenant connues.

Evolution des connaissances chimiques

RASSETTI (1884) obtient, à partir de l'*Adonis vernalis*, une substance cristallisée, peu colorée, extraite au moyen de traitements successifs par de l'alcool à différents degrés. La présence, dans ce produit, de cristaux divers lui permet de conclure que l'adonidine, préparée par CERVELLO, est un produit complexe.

MORDAGNE (1885) modifie l'extraction de l'adonidine, dont PODWYSOTZKY (1889) étudie la composition.

TAHARA (1891) isole de l'*Adonis amurensis* une adonidine, tandis que, de son côté, KROMER (1896) extrait des glucosides de l'*Adonis aestivalis*. Ces produits diffèrent d'ailleurs du glucoside extrait de la variété *vernalis*.

FUCKELMANN (1911) sépare de l'adonidine MERK l'acide adonidique et l'adonidine neutre. Il est surtout frappé par les caractères communs de ces substances et des saponines : comme ces dernières, elles moussent fortement, précipitent par l'acétate de plomb et sont de plus douées d'un pouvoir hémolysant, et d'une action locale irritante, surtout marquée au niveau de l'intestin.

CHEVALIER (1913) constate que les deux produits

isolés par FUECKELMANN sont facilement altérables en milieu acide et qu'ils perdent une partie de leur activité au cours de leur extraction. L. J. MERCIER (1914) modifie le procédé de FUECKELMANN pour préparer l'acide adonidique, auquel il attribue des propriétés diurétiques légères, et contracturantes du cœur.

HEYL, HART et SCHMIDT (1918), SCHMIDT (1920) estiment que le glucoside actif doit être extrait de la racine, et que les feuilles d'*Adonis vernalis* qu'ils ont utilisées ne contiennent aucune substance glucosidique.

BRETIN (1922) extrait de l'*Adonis autumnalis* un acide adonidique semblable à celui isolé par FUECKELMANN et une adonidine neutre ressemblant à celle retirée par KROMER de la variété *aestivalis*.

Enfin, en 1927, L. et F. MERCIER séparent du produit complexe isolé par CERVELLO deux substances glucosidiques; l'une très soluble dans l'eau, « l'adonidoside », l'autre insoluble dans l'eau, « l'adonivernoside ».

Evolution des connaissances pharmacodynamiques

Dès 1884, les actions thérapeutiques de l'*Adonis* font l'objet d'une discussion à la Société de Médecine interne de Berlin (ALTMANN, LUBLINSKI, MICHAELIS, LEYDEN) et l'accord se fait sur les propriétés tonicardiaques manifestes de la drogue. La même année, LESAGE expérimente le produit en

France, et après lui MORDAGNE (1885), DURAND, HUCHARD (1885-1886). Ce dernier conclut à un effet cardiotonique et hypertenseur du produit.

L'analogie d'action de l'*Adonis vernalis* et de la digitale est alors confirmée par de nombreux auteurs (HARE, WILSON (1886), MARFORI, BUFFALINI (1887), GUIRLET, OLIVER (1888), STERN (1900). Cependant, il s'élève quelques opinions discordantes. EICHHORT (1888) trouve insignifiant l'effet tonocardiaque de l'*Adonis* dont l'action principale serait de produire des vomissements violents. BECHTEREW (1894) conseille surtout son emploi dans le traitement de l'épilepsie. LIEBREICH (1902) rapproche les propriétés de l'*Adonis* de celles de la scille plutôt que de celles de la digitale.

Si l'action toni-cardiaque de l'*Adonis vernalis* ou de l'adonidine est généralement admise, les auteurs émettent des opinions divergentes sur son action diurétique : pour BIAU (1907) celle-ci est nulle; HENNETON (1909), ARNAUT (1913), CHEVALIER (1913) classent l'*Adonis* parmi les diurétiques directs; LEMOINE (1912) en fait un diurétique indirect. L. J. MERCIER (1914) attribue l'effet diurétique direct à l'acide adonidique que contient la drogue.

Ce sont HENRIJEAN et HONORÉ (1909) qui ont apporté la plus importante contribution à l'action pharmacodynamique de l'adonidine (MERK) : ils en étudient les mécanismes d'action, surtout en ce qui concerne le ralentissement cardiaque et l'action vasculaire; ils montrent que ses actions respiratoire et diurétique sont nulles : illustrés de nombreux tracés, ce mémoire et ceux publiés ultérieurement par HENRIJEAN sur les analeptiques du cœur représentent pendant quinze ans, la somme de nos connaissances sur le sujet.

Après une interruption due à la guerre, les travaux sur l'*Adonis* reprennent leur cours, en 1918, avec SCHMIDT qui considère le médicament comme un bon tonicardiaque plus facilement toléré que la digitale. MAYET (1922) en préconise l'emploi chez les cardio-rénaux. En 1926, une importante communication de HARVIER et SCHEDROWITZKY, suivie de la thèse de CZACKIN-TCHATZKINE, attire l'attention sur l'heureuse action thérapeutique de l'injection intra-veineuse d'adonidine, dont les effets diurétiques, rapides et durables sont remarquables dans les cas d'insuffisance cardiaque avec oedème. La même année, D'AUBARÈDE accorde à l'*Adonis* un effet diurétique direct marqué, mais il ne lui attribue qu'une valeur cardiaque faible.

Un peu plus tard, L. et F. MERCIER (1927) étudient l'action pharmacodynamique des deux substances glucosidiques qu'ils ont extraites de l'adonidine CERVELLO. L'adonidoside, à action musculaire prépondérante, est cardiotonique et vaso-constrictive; l'adonivernoside a des effets neurosédatifs, et augmente la diurèse; adonidoside et adonivernoside représentent toute l'activité de l'*Adonis vernalis*. Ces conclusions sont confirmées et complétées par ces mêmes auteurs en collaboration avec LUTEMBACHER, par des articles de ce dernier seul, et enfin par les thèses de FAGUET (1928) et de CHAUSSET (1928).

En 1927, LASSALLE consacre sa thèse inaugurale à l'étude pharmacodynamique et clinique de l'adonidine; ses recherches portent principalement sur les troubles de la conductibilité et de l'excitabilité que déterminent des doses élevées de ce glucoside. En décembre 1928, LASSALLE et SENDRAIL reconnaissent à l'adonidine un pouvoir cardio-

sthénique puissant, rapide et fidèle et ils en préconisent l'emploi dans la thérapeutique d'urgence des insuffisances cardiaques aiguës.

*
* *

Parmi les travaux relatifs à l'*Adonis vernalis*, on en trouve quelques-uns qui se rapportent plus spécialement aux extraits de cette plante.

CHEVALIER (1913) explique les différences d'activité des diverses préparations par l'altération que subissent les constituants de l'adonidine du fait de la chaleur; pour cet auteur, la supériorité d'action revient aux préparations exécutées à partir de la plante fraîche.

En 1922, une firme allemande (de Hombourg) prépare un extrait total injectable d'*Adonis* l' « *Adonigen* ». Ce produit est utilisé par von NORDEN dans le traitement des arythmies et CITRON en fait une étude électrocardiographique.

La même année, MAYET préfère l'extrait total de la plante à l'adonidine, dont il considère la valeur thérapeutique comme très limitée en raison des altérations que subit ce glucoside au contact du suc gastrique. [MAYET se réfère à ce sujet aux recherches de SEGOND (1912)].

P. BOYER, en 1925, publie un article très sommaire sur une préparation aqueuse d'*Adonis vernalis* (1). Il constate que, douée de propriétés tonicardiaques et hypertensives, cette drogue ne modifie pas la diurèse aux doses moyennes, mais provoque de

(1) Extrait aqueux préparé à 40 % de plantes fraîches.

l'anurie aux doses fortes. BOYER signale de plus que l'extrait s'est montré injectable et que l'animal le supporte admirablement. Enfin, il indique que la stérilisation à 120° ne modifie pas sensiblement ses propriétés. L'auteur conclut que, sous réserve de vérifications cliniques, il y aurait grand intérêt à pratiquer, chez les cardiaques, des injections d'extraits d'*Adonis* dans l'intervalle des cures digitaliques.

Première Partie

Etude Botanique

CHAPITRE PREMIER

Etude botanique

L'*Adonis vernalis* est une très belle plante vivace, à grandes fleurs jaunes, de dix à quarante centimètres de hauteur. Elle fleurit en avril et en mai dans les bois, les bruyères et les endroits pierreux ; certains auteurs (BRETIN) lui attribuent les sols siliceux comme seuls favorables à son évolution, tandis que d'autres (BIAU) prétendent ne la voir pousser que sur les sols calcaires ; un terrain d'entente est pourtant bien facile à trouver, car qu'ils soient siliceux ou calcaires, l'*Adonis* sait s'en contenter et y croître en abondance.

Situation botanique. — L'*Adonis vernalis* appartient à la famille des Renonculacées ; c'est une dialypétale hypogyne polystémone.

Le tableau suivant situe exactement le genre *adonis* :

Ovaire à 1 graine.

Fruit : achaine.

Calice et corolle.

Ranunculus : 5 P munis d'une écaille à leur base.

Ficaria : 8 à 9 P munis d'une petite écaille.

Adonis : 5 folioles, feuilles finement découpées.

Les espèces de cette famille sont nombreuses ; c'est ainsi que dans le *Nomenclator botanicus*, STENDEL en cite 11 : l'*Adonis æstivalis*, l'*A. autumnalis*, l'*A. parviflora*, l'*A. pyrenaica*, l'*A. microcarpa*, l'*A. davorica*, l'*A. sibirica*, l'*A. flammea*, l'*A. vernalis*, l'*A. intermedia*.

La plupart sont des *Adonis* exotiques qui poussent en Egypte, aux îles Canaries, en Sibérie ; cinq espèces poussent en Europe et GILLET et MAGNE les divisent ainsi :

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | { | Carpelles à bec droit, ascendant; plantes annuelles,
3, 6, 8 pétales, fleurs petites, rouges, rarement
jaunes | 2 |
| | | Carpelles à bec recourbé en dehors; plantes vivaces;
10, 15 pétales; fleurs grandes, jaunes..... | 3 |

Sépales glabres, écartés des pétales qui sont concaves; carpelles à bord supérieur bossu, mais non denté, en tête ovoïde, oblongue; fleurs d'un pourpre foncé, tachées de noir à la base. Été-Moiss-sons. *Adonis commun*, *goutte de sang*.

A. d'automne - *Adonis autumnalis* (L).

- | | | |
|---|---|--|
| 2 | { | Sépales glabres, appliqués; carpelles unicolores à
2 dents éloignées du bec, en épi plus allongé. Mai.
Champs, moissons - <i>Rougeole</i> , <i>rubissant</i> . |
|---|---|--|

A. d'été - *Adonis æstivalis* (L).

Fleurs couleur de minium..... *A. miniata*.

Fleurs jaunes *A. flava*.

Sépales appliqués, velus; carpelles à 1 dent très rapprochée du bec; celui-ci noirâtre; fleurs d'un écarlate vif; pétales souvent maculés de noir à la base. Champs, moissons.

Adonis écarlate - *Adonis flammea* (L.).

Fleurs d'un jaune soufre..... *A. citrina*.
Feuilles radicales grandes et longuement pétiolées,
les supérieures ne touchant pas la fleur; sépales
glabres; pétales entiers ou à peine denticulés au
sommet.

2 } Pyrénées.

Adonis des Pyrénées - *Adonis pyrenaica* (L.)

Feuilles radicales avortées, réduites à des écailles
embrassantes; feuilles supérieures touchant la
fleur; sépales pubescents; pétales dentés au som-
met. Hautes-Alpes, Cévennes, Montpellier.

Adonis printanière - *Adonis vernalis* (L.).

Distribution. — L'*Adonis vernalis* est assez rare en France, où elle est connue sous les noms vulgaires de : *faux ellébore noire*, *grand œil de bœuf*; *œil du diable*, toutes appellations qui résument assez naïvement ses caractères macroscopiques. On ne la trouve que dans certaines régions qui sont : les pâturages secs des Cévennes, le Jura, la région du Hay et des Vosges, les Causses. En Alsace, on la rencontre dans la région de Neuf-Brisach et de Colmar. Les agriculteurs savent qu'il ne faut pas la donner en nourriture aux vaches laitières (qui ne se sentent d'ailleurs nullement attirées vers elle) à cause des propriétés toxiques qu'elle communiquerait au lait.

En Europe, elle pousse en Espagne, en Suisse et plus particulièrement dans le Valais; en Europe centrale, sur les îles d'Oéland et du Gothland, et surtout en Russie méridionale où ses propriétés révulsives sont mises à profit depuis fort long-

temps. En Roumanie, on utilise ses propriétés vétérinaires populaires pour guérir certaines maladies des chevaux.

En Algérie, l'*Adonis vernalis* ne se rencontre pas mais l'espèce est représentée par l'*Adonis microcarpa* qui fleurit de mars à mai dans le Sud Algérien et qui présente des petits fruits de trois millimètres. On y rencontre encore l'*Adonis autumnalis* à fleurs rouges (*goutte de sang*) qui croît en avril dans la Mitidja, et l'*Adonis æstivalis* qui pousse sur les Hauts-Plateaux, à Batna et à Téniet.

Les Arabes leur donnent le nom de *Trab-el-Djemel* et les Berbères les appellent *Ougil-Boulghoum*.

L'*Adonis microcarpa* qui se trouve en abondance dans la région d'Aumale et aux environs immédiats d'Alger semble se rapprocher de l'*Adonis autumnalis*, ainsi qu'en témoigne la planche de la page 30.

Récolte. — La récolte est très simple : on ramasse la plante entière (sans y joindre toutefois les racines), au moment de la floraison; on réunit les plantes en bouquets et on les laisse dessécher.

Caractères botaniques. — L'*Adonis vernalis* se reconnaît facilement à ses feuilles de la base qui sont formées par une gaine très développée, terminée ou non par un limbe très court, divisé en lanières peu nombreuses. Ses feuilles supérieures (caulinares) sont, au contraire, à gaine courte et à limbe développé avec de nombreuses lanières; elles sont serrées au sommet des jeunes rameaux où elles se réunissent, formant une touffe compacte.

Les fleurs apparaissent en mars et en avril; elles s'épanouissent sur trois à six centimètres de largeur et sont disposées en inflorescences terminales, hermaphrodites, et colorées en jaune plus ou moins foncé, ou en rouge. C'est sur cette dernière couleur que la mythologie a créé cette histoire du chasseur *Adonis*, tué par un sanglier et changé en fleur par Vénus qui savait, en ces temps éloignés, récompenser la beauté des hommes !

Ces fleurs présentent cinq sépales verts, légèrement poilus, entourant de douze à dix-huit pétales, jaunes, ovales ou allongés.

Les étamines sont en nombre indéfini, toutes fertiles et à anthère déhiscent par deux petites fentes latérales. Elles possèdent la particularité de présenter deux petites glandes latérales, sessiles, au-dessous des loges de l'anthère, et recouverts de poils petits et glanduleux.

Le pistil comprend trois ou quatre carpelles insérés en épis sur un réceptacle convexe, en forme de disque, et creusé de cicatrices superficielles, quelquefois bordées de membranes. A chaque carpelle correspond un ovaire à cinq ovules dont les quatre supérieurs, accouplés par deux, ne se développent pas, tandis que le cinquième, situé sur la ligne médiane, est seul à se développer.

Le style, persistant, qui surmonte chaque carpelle, est moins long que le quart de la longueur totale du carpelle.

Le pollen est glandulaire, coloré, et à plusieurs pores.

Les fruits sont des achaines, de forme ovale, parcourus par un léger réseau ; ils se terminent par le style qui se recourbe en un petit bec venant

s'appliquer sur le dos de l'achaine. La surface de cet achaine porte quelques poils courts.

Ce caractère du style, recourbé en bec sur le dos de l'achaine, est déjà spécifique de l'*Adonis vernalis* et permet de reconnaître ses falsifications par les *Adonis æstivalis* et *autumnalis*. Chez cette dernière, le style forme un bec droit, obliquement ascendant, tandis que la base du bord supérieur de l'achaine présente une petite dent proéminente ; chez l'*Adonis æstivalis*, le bec est encore droit, mais la base du bord supérieur ne présente ni échancrure nettement différenciée, ni petite dent.

Le rhizome est formé par une souche très épaisse de laquelle partent de nombreuses racines noires, tantôt annuelles, tantôt vivaces, et qui peuvent être fusiformes ou épaissies.

Histologie. — L'*Adonis* dont nous sommes partis pour la fabrication de notre extrait total est l'*Adonis vernalis*, identifié botaniquement, dont nous reproduisons une coupe de tige aérienne (fig. 1).

Cette coupe présente une section circulaire, avec des côtes nombreuses (6 à 7), peu proéminentes, qui donnent à l'épiderme une allure ondulée.

Trois régions, nettement délimitées, occupent l'ensemble de cette coupe : à l'extérieur, une *région corticale*, peu développée, forme une gaine qui protège la région sous-jacente constituée par une couronne de faisceaux *libéro-ligneux*. Ces deux régions occupent à peine le tiers du rayon de la section de la tige, les deux autres tiers sont occupés par une *région médullaire* très développée.

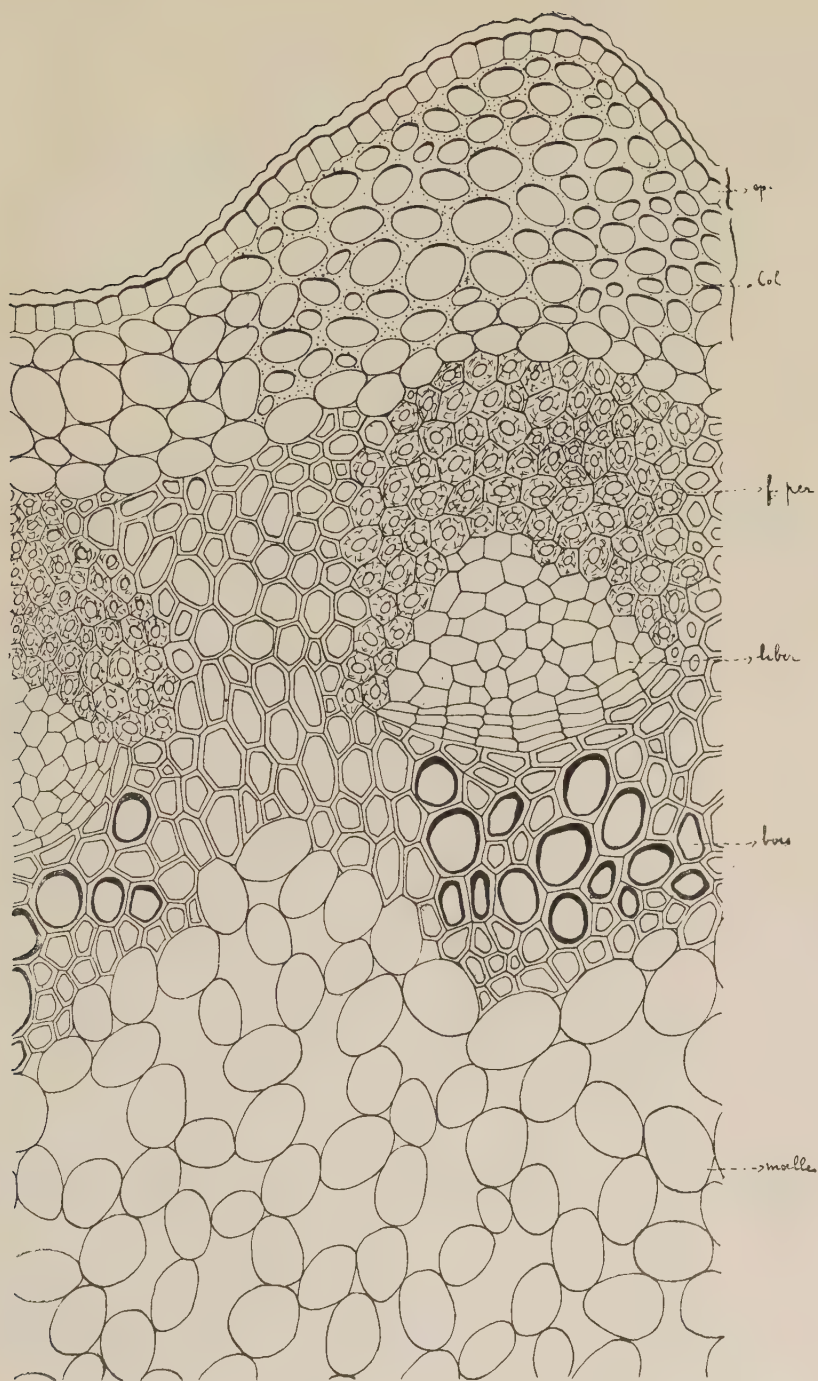


Fig. 1. — Coupe d'une tige d'Adonis Vernalis.

(Dessin dû à l'obligeance de notre camarade Belorgey),

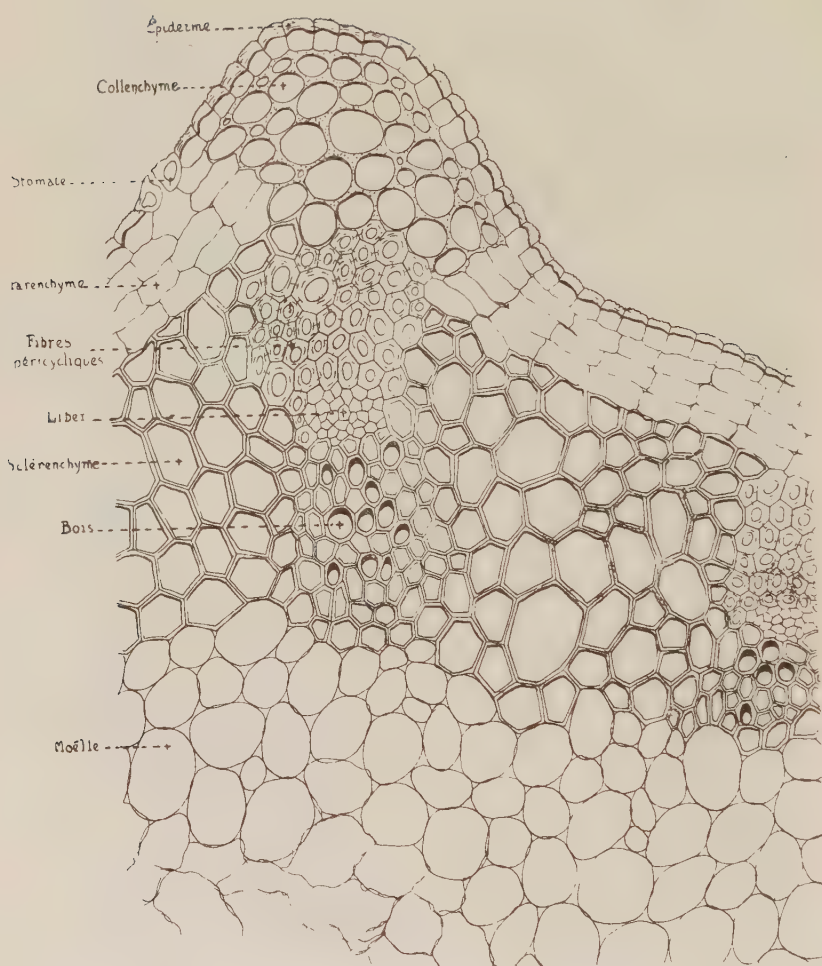


Fig. 2. — Coupe d'une tige d'*Adonis microcarpa* (espèce algérienne).

(Dessin dû à l'obligeance de notre camarade Belorgey)

RÉGION CORTICALE. — L'épiderme est formé par une assise de cellules fortement cuticulées à l'extérieur et accolées, à l'intérieur, à des cellules sous-épidermiques collenchymateuses, à parois fortement épaissies. Les parois latérales de ces cellules épidermiques sont minces et font ainsi opposition aux parois externes et internes plus épaisses.

Quelques stomates (non figurés sur le dessin), situés au niveau même des cellules épidermiques ou dans une dépression légère, créent une solution de continuité dans cet épiderme.

On remarque une absence totale de poils.

Le parenchyme cortical comprend un petit nombre d'assises de cellules. Dans les côtes, ces cellules sont collenchymateuses, fortement épaissies ; dans les larges vallées, entre ces côtes, les cellules sont ovales et à parois minces ; laissant entre elles de nombreux méats.

Il n'y a pas de cristallisation à signaler.

RÉGION LIBÉRO-LIGNEUSE. — Un endoderme peu différencié sépare cette région du parenchyme cortical. Le péricycle est largement représenté par de grands amas de cellules sclérifiées, fortement épaissies, protégeant chaque faisceau libéro-ligneux.

Le liber occupe un espace restreint entre ce péricycle et la région ligneuse. Le bois est constitué par de gros vaisseaux radialement alignés et par quelques fibres à parois fortement épaissies.

L'ensemble péricycle, liber et bois donne une section ovale, et chaque faisceau libéro-ligneux est séparé du voisin par un rayon médullaire dont les cellules, disposées en deux ou trois assises, sont fortement sclérifiées et assez régulières.

RÉGION MÉDULLAIRE. — La moëlle occupe une surface fort grande, comparativement à celle occupée par les autres régions. Les cellules sphériques, de dimensions ovales et uniformes, ont une paroi mince et limitent de grandes cavités. Dans la partie tout à fait centrale, les cellules sont plus ou moins résorbées.

L'*Adonis microcarpa* (espèce algérienne) présente une coupe également circulaire comme celle du *vernalis* (fig. 2); sa description peut être calquée sur celle de cette dernière, avec toutefois, les réserves suivantes :

L'épiderme présente une cuticule beaucoup plus développée et il semble aussi, qu'en général, les cellules collenchymateuses aient un lumen beaucoup plus réduit.

Les faisceaux libéro-ligneux sont en moins grand nombre. Le péricycle paraît un peu moins sclérifié dans les échantillons examinés, à moins que l'âge de la plante n'intervienne dans cette scléification.

Les rayons médullaires occupent un plus grand espace, les faisceaux libéro-ligneux étant beaucoup moins nombreux que pour l'*Adonis vernalis*. Les cellules de ces rayons sont plus grandes, disposées irrégulièrement, et leur épaississement est moindre que celui des cellules correspondantes du *vernalis*.

La moëlle est ici presque complètement résorbée dans tout son ensemble, et les quelques cellules qui subsistent à la base du faisceau sont à paroi mince, avec des meats normaux.

Il semble que dans l'*Adonis vernalis* les cellules de tous les tissus aient sensiblement la même dimension et soient disposées plus régulièrement

que dans l'*Adonis microcarpa* dont les cellules médullaires sont manifestement beaucoup plus grandes que celles constitutives des autres tissus.

Constitution chimique

En dehors de l'adonidine, dont nous faisons plus loin une courte étude chimique, LINDEROS, le premier, signala dans l'*Adonis vernalis*, la présence d'*acide aconitique*. Cet acide fut retrouvé en 1894 par ORLOW à l'état d'aconitates alcalins et alcalino-terreux.

PODWYSSOTCKY avait déjà signalé la présence de cet acide en même temps que celle de l'*acide adonidique*. Il a signalé de plus la présence d'une substance sucrée qu'il appela *adonidulcite*, d'une substance orangée (*adoniquercitrin*) et d'un glucoside amorphe qu'il appela *picroadonidine*.

MERCK avait assimilé l'adonidulcite à un pentose et il l'appelait *adonitose*; FISCHER entreprit l'étude de cette adonidulcite et signala que ce corps présente en réalité 5 fonctions alcool : 2 fonctions alcool primaire, et 3 fonctions alcool secondaire; ses synonymes sont : *ribite et pentanepentol*; sa formule se décompose de 2 façons :



FISCHER l'obtint, d'ailleurs artificiellement en hydrogénant la ribose ou la lactone ribonique. Ce mode de formation éclaire la structure de l'adonite, ce qui, d'ailleurs, est confirmé par ce fait que l'adonite est inactive au polarimètre.

L'adonite cristallise dans l'eau en prismes trans-

parents et dans l'alcool en aiguilles blanches fusibles à 102°. Elle se dissout facilement dans l'eau et dans l'alcool chauds; elle est insoluble dans l'éther. Sa saveur est sucrée, puis brûlante.

Elle ressemble à l'arabite par sa forme cristalline, son point de fusion et sa solubilité. On l'en distingue facilement en l'agitant avec l'aldéhyde benzoïque et l'acide sulfurique à 50 %; elle fournit un acétal dibenzoïque $C^5H^7O^4 (OH) (C^7H^6)^2$ fusible à 164°-165°.

Cet adonitol est le seul des 4 isomères possibles que l'on trouve dans la nature, de formule: $CH^2OH (CHOH)^3-CH^2OH$.

Les feuilles de l'*Adonis vernalis* renferment de plus une résine fournissant du *phytostérol* mêlé à un homologue inférieur, de la *phytostéroline*, de la *pentriacontane*, des *acides myricilique, linolique* et *palmitique*.

Deuxième Partie

Etude Chimique

CHAPITRE PREMIER

Adonidine

La seule connaissance des propriétés pharmacodynamiques de l'*Adonis vernalis* ne pouvait satisfaire la curiosité des nombreux chercheurs qui s'attachèrent à son étude. Leurs résultats, bien souvent différents, quand ils n'étaient pas contradictoires, leur laissaient prévoir une complexité certaine dans la constitution chimique du principe actif que chacun d'eux s'ingéniait à isoler sous sa forme la plus pure. Malheureusement la voie de ces recherches unissait, en une ironique antithèse, la largeur à l'obscurité et, encore à l'heure actuelle, le véritable édifice moléculaire que constituent les composants de l'*Adonis vernalis* oppose aux essais de dislocation rationnelle la solidité et la complexité de sa structure.

Les constituants obtenus jusqu'à ce jour se présentent à l'état de poudres amorphes, et, bien que l'amorphisme ne constitue en aucune façon une preuve formelle d'impureté, il serait souhaitable de se trouver en présence de composés présentant une structure cristalline définie.

NOTA. — Pour simplifier le langage, nous avons adopté les expressions courantes de « *glucosides* » et « *d'adonidine* » pour désigner les éléments actifs de l'*Adonis vernalis*, et ceci, sans préjuger de la constitution et de la nature moléculaire de ces éléments.

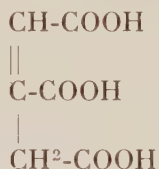
Nous diviserons cette étude chimique de la façon suivante :

- 1° Préparation de l'adonidine;
- 2° Etude de ses propriétés physiques;
- 3° Réactions analytiques;
- 4° Constitution chimique.

1° PREPARATION DE L'ADONIDINE

BUBNOW, le premier, a signalé quelques tentatives faites par GÜNTHER pour isoler la partie active de l'*Adonis vernalis* ; à l'aide de trois méthodes différentes, GÜNTHER, obtint, en effet, des produits plus actifs que les préparations galéniques couramment employées, mais ne put réussir à isoler le principe actif.

LINDEROS découvrit ensuite, dans les feuilles d'*Adonis*, la présence d'acide aconitique



mais cette découverte ne présentait qu'un intérêt tout à fait relatif, étant donné, d'une part, qu'il était difficile d'attribuer à cet acide les propriétés de la plante, d'autre part, qu'il était facile de préparer cet acide aconitique par synthèse en chauffant l'acide citrique au-dessus de son point de fusion.

En 1882, CERVELLO publia le résultat de ses travaux : « Je me suis mis à étudier la question et j'ai trouvé que l'*Adonis vernalis* contient un seul principe actif que j'ai appelé adonidine et qui appartient à la classe des glucosides. »

Voici quel était le procédé d'extraction de l'adonidine par CERVELLO : « On coupe l'herbe en très petits morceaux qu'on macère dans l'alcool dilué (50 %) afin de ne pas dissoudre trop de chlorophylle; deux jours plus tard on filtre et le liquide filtré est traité par l'acétate basique de plomb; on enlève le précipité qui s'est formé et on évapore au bain-marie le produit filtré jusqu'à ce qu'il ait acquis une consistance sirupeuse. Le résidu, d'une saveur très amère et d'une réaction très acide, est traité au moyen d'une solution concentrée d'acide tannique à laquelle on ajoute quelques gouttes d'ammoniaque de manière que le liquide reste alcalin. On cesse d'ajouter de l'acide tannique lorsqu'il ne se forme plus de précipité. On obtient ainsi une combinaison tannique de la partie active peu soluble dans l'eau; on jette le précipité sur un filtre, on le lave avec un peu d'eau et on le sèche entre deux feuilles de papier. Pour décomposer cette combinaison tannique, on ajoute de l'oxyde de zinc et un peu d'alcool, et on chauffe au bain-marie jusqu'à ce que tout le liquide se soit évaporé. On traite ensuite le résidu par l'alcool absolu, on filtre et on lave avec beaucoup d'alcool. Le liquide filtré présente une légère teinte jaune et contient l'adonidine non encore complètement pure. Pour la purifier, l'on évapore le liquide à une chaleur douce jusqu'à ce qu'elle soit réduite en un petit volume, et on ajoute de l'éther : des matières inertes, colorées et des traces d'adonidine se précipitent alors. Le mélange d'éther et d'alcool est évaporé à une douce chaleur, et l'on obtient un produit qui est l'adonidine pure, qu'on sèche dans le vide. »

Deux ans plus tard (1884) RASETTI, employant la

même méthode d'extraction que CERVELLO, réussit à isoler des corps de formes cristallines différentes, ce qui lui permit d'affirmer la complexité du produit obtenu par CERVELLO.

MORDAGNE, en 1885, préparait ainsi l'adonidine : il desséchait d'abord la plante à 40° pendant quelques jours, opération pendant laquelle elle perdait environ 1/5^e de son poids. Puis il en faisait une macération dans l'alcool à 50° pendant 5 jours. Après une décantation et une distillation « pour chasser la partie spiritueuse » il traitait le liquide par le sous-acétate de plomb : il obtenait un précipité qu'il séparait; le filtrat, traité par du carbonate de soude pour enlever l'excès de plomb, puis alcalinisé par l'ammoniaque, laissait précipiter le glucoside par addition d'une solution concentrée de tannin. L'adonidine était extraite du tannate ainsi obtenu, par l'oxyde de zinc.

BIAU, en 1907, employa la même technique que CERVELLO et obtint un produit « se prenant en une masse cristalline souillée d'une matière visqueuse, brunâtre, se collant aux parties cristallisées »; il remarqua de plus la présence de cristaux différents, qui tendaient à prouver la complexité du produit.

Les auteurs qui s'occupèrent ensuite de cette question adoptèrent, avec quelques variantes, la méthode d'extraction de CERVELLO; c'est ainsi que la durée de la macération alcoolique, fixée par CERVELLO à deux jours, varie, suivant les techniques indiquées postérieurement, jusqu'à atteindre dix jours (BIAU). Les produits obtenus, loin de correspondre à une entité chimique définie, constituaient des mélanges complexes sur la nature desquels aucune précision ne pouvait être donnée.

L'adonidine de CERVELLO ayant reçu diverses applications thérapeutiques et s'étant révélée toni-cardiaque intense, divers pharmacodynamistes essayèrent de l'obtenir sous forme d'une préparation d'activité physiologique bien déterminée. C'est en cherchant à atteindre ce but que MERCK et FUC-KELMANN s'attachèrent à l'étude de la constitution chimique de l'adonidine, essayant sans doute de réaliser, pour l'*Adonis*, ce qui avait été fait pour la digitale : permettre à la pharmacodynamie de substituer à des préparations de valeur thérapeutique inconstante, des produits chimiques purs, cristallisés, toujours comparables à eux-mêmes. FUECKELMANN, à partir de l'adonidine de MERCK, acidulée par quelques gouttes d'un acide minéral et traitée par l'eau de brome, précipite de l'acide adonidique; il obtient en même temps une autre substance non précipitable « l'adonidine neutre » à laquelle il rapporte toute l'activité de l'*Adonis*. Ces produits ne représentaient, malgré tout, que des complexes encore mal définis.

Les frères MERCIER, en 1927, apportèrent de nouveaux éléments au problème de la constitution chimique de l'adonidine dans laquelle ils individualisèrent l'*adonidoside* et l'*adonivernoside*.

Ces auteurs opèrent de la façon suivante : les extraits alocoliques d'*Adonis vernalis* sont concentrés dans le vide, étendus de 50 fois leur volume d'eau puis saturés par du sulfate d'ammoniaque; le précipité obtenu, qui renferme la totalité des principes actifs, est séparé et agité avec de l'éther puis dissous dans l'acétate d'éthyle anhydre. La lixiviation de cette solution par de l'eau entraîne une substance, l'adonidoside, tandis que l'acétate d'éthyle retient l'adonivernoside.

Extraction de l'adonidoside. — L'adonidoside est reprécipité de sa solution aqueuse par addition de sulfate d'ammoniaque; le précipité est redissous dans l'acétate d'éthyle et la solution évaporée dans le vide.

La masse brunâtre qui résulte de cette opération est lavée avec de l'éther (pour la débarrasser de la chlorophylle), puis dissoute dans l'alcool amylique. On obtient une nouvelle précipitation de l'adonidoside en traitant sa solution amylique par dix fois son volume d'éther de pétrole; le précipité est recueilli, lavé à l'éther qui entraîne l'alcool amylique et desséché dans le vide. La substance obtenue est encore souillée de quelques impuretés: Pour l'en débarrasser, elle est dissoute dans 100 fois son poids d'eau, puis traitée par du sous-acétate de plomb jusqu'à cessation de précipité. Le plomb étant éliminé par le biphosphate de soude, l'adonidoside est reprécipitée par le sulfate d'ammoniaque et traitée, comme plus haut, par l'acétate d'éthyle, l'alcool amylique et l'éther de pétrole.

Extraction de l'adonivernoside. — L'acétate d'éthyle qui le retient est évaporé dans le vide. Le résidu est débarrassé de la chlorophylle par l'éther de pétrole, puis dissous dans le chloroforme et reprécipité par l'éther de pétrole. Ces précipitations sont répétées jusqu'à obtention d'une poudre grisâtre que l'on suspend dans vingt fois son poids d'eau pour entraîner les dernières traces d'adonidoside. L'adonivernoside est alors recueilli et mis en suspension dans dix fois son poids d'éther, qui le débarrasse de scories résineuses, de traces d'alcaloïde, de chlorophylle, et qui entraîne,

en même temps, un peu d'adonivernoside. La solution est alors évaporée sous le vide.

2° PROPRIETES PHYSIQUES (1)

Les adonidines commerciales étant des mélanges en proportions variables et généralement inconnues de glucosides (adonidoside et adonivernoside) — si l'on s'en rapporte aux conceptions analytiques les plus récentes — il est aisé de concevoir la difficulté qu'il y a à définir avec quelque précision les propriétés physiques de ces « adonidines ».

L'adonidine Poulenc que nous avons employée se présente sous l'aspect d'une poudre brun-clair, de saveur très amère, dégageant une odeur vireuse, âcre et prenant à la gorge.

Sous le microscope elle donne au premier examen l'impression d'un ensemble amorphe; on peut arriver à distinguer cependant quelques particules réfringentes, à contour assez nettement défini.

Les moyens de contrôle indiqués par POULENC pour son adonidine donnent comme point de fusion les environs de 90°, mais signalent qu'on a observé jusqu'à 135°.

La solubilité des diverses adonidines, qui varie pour chaque solvant et avec chaque auteur, démontre clairement la complexité des produits étudiés.

Le petit tableau qui suit en fait foi :

(1) L'adonidine que nous avons employée pour nos recherches est de l'*adonidine Poulenc*, sur l'extraction et la composition de laquelle il nous a été impossible d'avoir le moindre renseignement.

Auteurs	Eau	Alcool	Ether	Chloroforme	Benzine
CERVELLO	Presque insoluble	très soluble	très peu soluble		
GUIRLET	Assez soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble	
BIAU	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble
MORDAGNE	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble
JOANIN	Insoluble	Soluble	Insoluble	Insoluble	
POULENC	Soluble	Soluble	Insoluble	Insoluble	Insoluble

3° REACTIONS ANALYTIQUES

Les réactions analytiques des produits étiquetés « *adonidine* » sont aussi nombreuses que variées. Chaque auteur s'est ingénié, en vain d'ailleurs, à trouver une réaction spécifique de ce « *glucoside* ».

Aussi nous contenterons-nous de rapporter ici les techniques signalées, en nous gardant d'émettre une appréciation sur la valeur analytique de procédés appliqués à des adonidines de préparation différente.

Une solution aqueuse d'adonidine brunit par addition d'ammoniaque; elle ne précipite pas par l'eau de baryte et donne un louche très faible en présence de sous-acétate de plomb.

L'acide picrique ne donne rien. Le réactif de FROEDHE se colore en bleu. Le réactif de LIEBERMANN donne une coloration rouge violette.

En présence d'acides, la solution d'adonidine se comporte différemment suivant l'acide employé :

L'acide azotique concentré donne une coloration rose (1).

L'acide sulfurique dissout l'adonidine en lui communiquant une coloration brunâtre qui passerait au vert par addition d'eau, virant ensuite au violet puis (pour que la gamme colorée soit complète) au rouge violacé en présence d'alcool dans l'acide sulfurique.

L'acide phosphotungstique donne naissance à un précipité blanc qui renferme, paraît-il, de la choline.

(1) D'après BRETIN, cette coloration rose ne se produirait qu'en présence de l'adonidine extraite de *l'Adonis æstivalis*.

L'acide sulfosélénique la dissout en lui communiquant une coloration bleue.

L'acide phosphomolybdique, en présence d'un acide minéral, donne également un précipité.

L'acide chlorhydrique étendu, après une courte ébullition, agit d'une façon toute particulière puisqu'il hydrolyse le glucoside avec mise en liberté de glucose et d'adonine.

Le réactif de MAYER donne un précipité si la teneur en adonidine est au moins égale à 1 %. Nous avons trouvé, pour notre part, que la limite varie entre 75 et 80 centigrammes d'adonidine %.

Le permanganate de potassium, en solution étendue, est décoloré.

L'acétate de plomb ne donne aucun précipité, tandis que la triacétate de plomb précipite une solution d'adonidine.

L'extrait de Saturne et l'eau de brome donnent un précipité.

La réaction de Keller-Kiliani donne un anneau vert, puis bleu, puis brun en un temps qui varie de 30 minutes à 3 heures. On doit la pratiquer comme suit : on dissout 0,001 gramme du produit dans 3 centimètres cubes d'acide acétique cristallisable; on ajoute 1 goutte de Cl^3Fe concentré et on introduit à la pipette, sous la couche d'acide acétique le même volume de H^2SO^4 (les Frères MERCIER).

Pour ne pas être en reste dans cette débauche de réactions nous avons essayé les suivantes :

Le réactif nitromolybdique donne une coloration jaune.

Le chlorure stanneux donne un louche blanchâtre, tandis que la liqueur devient jaune foncé.

Le nitrate mercurieux donne un louche assez prononcé.

L'acide tungstique ($\text{TuO}^4\text{Na}^2 + \text{H}^2\text{SO}^4$) ne donne rien.

Le nitrate d'uranyle, en milieu acétique, ou l'acétate d'uranyle ne donnent pas de précipité.

0,1 mgr. d'adonidine, placé dans un verre de montre, est traité par II gouttes d' HNO^3 fumant et desséché au B. M. Le résidu se présente sous la forme d'un petit champignon jaunâtre qui, traité par II gouttes d' NH^4OH , fonce immédiatement et prend finalement une coloration acajou foncée.

Deux fois 0,1 mmgr d'adonidine sont placés dans un verre de montre; on ajoute dans le 1^{er} II gouttes d' H^2SO^4 et dans le 2^e II gouttes d' H^2SO^4 et quelques grains de $\text{Cr}^2\text{O}^7\text{K}^2$; dans le 1^{er} il se développe une coloration rouge groseille foncée; dans le 2^e la même coloration se forme, mais vire ensuite au violet foncé, coloration qui persiste plusieurs heures.

RECHERCHES EFFECTUEES EN LUMIERE ULTRA-PARA-VIOLETTE [LUMIERE DE WOOD (RAIE 3650 Å)]

Nous avons pensé que les réactions analytiques d'indication qu'on demande, depuis quelques années déjà aux phénomènes de fluorescence, pourraient nous être ici de quelque secours. Nous avons institué un certain nombre de recherches à la lumière ultra-para-violette en sélectionnant, par un écran de Wood, le groupe de raies situé au voisinage de $365 \mu\mu$.

Nous avons préparé une solution aqueuse à 2 0/00 d'adonidine Poulenc et nous nous sommes proposé d'examiner :

1° cette solution type.

2° cette solution, après traitement par divers agents réducteurs.

3° cette solution, après traitement par divers agents oxydants.

Les résultats obtenus sont les suivants :

1° La solution obtenue était colorée en jaune pâle; elle ne s'éclaire pas en lumière de Wood.

2° Nous avons essayé l'action du zinc en milieu chlorhydrique et en milieu alcalin :

a) *En milieu chlorhydrique*: 15 cm³ de la solution mère sont additionnés de 2 grammes de poudre de zinc et de 1 cm³ d'acide chlorhydrique à 22°B. Après 30 minutes d'action le mélange placé sous la lampe de Wood présente une fluorescence vert jaune.

Nous avons remarqué de plus qu'au cours de cette hydrogénation la solution s'est décolorée.

b) *En milieu alcalin* : 15 cm³ de la solution mère sont additionnés de 2 grammes de poudre de zinc et de 3 cm³ de lessive de potasse; après 30 minutes d'action le mélange placé sous la lampe de Wood ne présente qu'une légère luminescence blanc très pâle.

Nous avons remarqué qu'au cours de ce traitement la teinte de la solution est passée du jaune clair au jaune brun.

Nous avons essayé l'action de SO³ Na H et de S² O³ Na², mais ces corps ne nous ont donné aucune fluorescence à la lumière ultra-violette. En ce qui concerne l'action de l'hyposulfite, nous avons noté une lente décoloration de la solution, moins

complète cependant que celle qui se produit avec le zinc et l'acide chlorhydrique.

3° Nous avons essayé les oxydants suivants :

HNO^3	=	pas de fluorescence.
$\text{Cl}^3 \text{ Fe}$	—	— id. —
$\text{ClO}^3 \text{ K} + \text{HCl}$	=	— id. —
$\text{Cr}^2 \text{ O}^7 \text{ K}^2 + \text{H}^2 \text{ SO}^4$	=	— id. —
ClO Na	=	— id. —
$\text{Br} + \text{Na OH}$	=	— id. —

En présence d'iode dans l'iodure de potassium et de potasse, nous avons observé une fluorescence bleu vert intense.

*
* *

Il importe de bien préciser que des recherches de fluorescence ne sauraient, à elles seules, constituer une méthode de détermination spécifique. L'observation de phénomènes de fluorescence représente simplement une *indication* précieuse. Le nombre de composés fluorescents est, en effet, très élevé et on ne doit considérer les résultats observés que comme des réactions de « prospection » ou de « contrôle », précédant ou accompagnant, suivant les cas, les réactions physico-chimiques, seules rigoureuses.

CHAPITRE II

Extrait aqueux total d'Adonis Vernalis

HISTORIQUE

En 1921, JOANIN et BRISSEMORET (*Les Remèdes Galéniques*) citent un extrait aqueux obtenu à partir de la plante sèche. Cet extrait « brunâtre, vu en couche mince », est soluble dans l'eau, le sirop, l'eau glycinée à 30 %. Ces auteurs font remarquer que cet extrait, dont 0 gr. 50 correspondent à 3 milligrammes de glucosides, pourrait être utilisé couramment s'il n'en fallait employer des quantités trop élevées pour avoir une action thérapeutique certaine.

Nos expériences personnelles semblent nous permettre des conclusions un peu différentes. Etant donné la teneur de cet extrait en glucosides, dont l'activité se manifeste déjà à des doses inférieures à 5 milligrammes, nous estimons que la restriction citée plus haut ne se justifie pas entièrement.

Ces mêmes auteurs conseillent exclusivement l'utilisation de l'extrait comme excipient de pilules d'adonidine. Il est peut-être bon d'attirer l'attention sur les erreurs de posologie qu'une pareille pratique pourrait amener :

A ce sujet, supposons une ordonnance ainsi conçue :

Adonidine : trois milligrammes
pour une pilule N° 50.

Si le pharmacien chargé de l'exécution de cette ordonnance emploie l'extrait comme excipient, sans tenir compte de sa teneur en principes actifs, s'il fait ses pesées pour avoir des pilules de vingt centigrammes chacune, il fera sa masse avec l'adonidine et dix grammes d'extrait; il ajoutera donc soixante milligrammes d'adonidine aux cent cinquante que comporte l'ordonnance; et le malade, avec chaque pilule, absorbera plus de 4 mgr. d'adonidine. L'action des glycosides, à cette dose, pourrait être différente : en tous cas, l'utilisation de pareilles pilules peut conduire à une absorption journalière d'adonidine supérieure à celle qui a été prévue par le praticien auteur de l'ordonnance.

En 1922, von NORDEN utilise un extrait total injectable qu'il considère comme très efficace dans les cas d'arythmie.

Julius CITRON expérimentant avec le même extrait, conclut de ses recherches électrocardiographiques à la supériorité de l'extrait sur la digitale.

MAYET, la même année, utilise également un extrait total auquel il reconnaît une certaine valeur cardiosthénique, mais dont il nie toute action diu-

rétique. Il signale l'altérabilité du produit par le suc gastrique.

BRETIN signale, lui aussi, un extrait aqueux préparé par évaporation de deux infusés successifs et qui donne comme rendement 30 % d'extrait mou. Il le prescrit comme BRISSEMORET et JOANIN, à la dose de 0,50 à 1 gramme; d'après cet auteur, « il faudrait même employer des doses plus élevées, car il est moins riche en glucosides que ne le laisse supposer la richesse théorique de la plante, moins bien épuisée par l'infusion concentrée (500 grammes de plante dans quatre litres d'eau) que l'infusion diluée (4 à 8 grammes pour 200 grammes d'eau). »

En 1925, BOYER opère avec un extrait aqueux préparé à 40 % de plantes fraîches; il reconnaît à cet extrait les mêmes actions tonicardiaques qu'à l'adonidine; par contre, il lui dénie toute action diurétique et le considère, en outre, comme anurique à fortes doses. Il signale que les injections intraveineuse et sous cutanée sont admirablement tolérées n'étant ni douloureuses, ni escarrifiantes.

Comme on peut s'en rendre compte d'après les données de ce très succinct historique, les opinions concernant l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* sont aussi divergentes que celles qui se rapportent aux glucosides de cette plante.

Aussi est-il d'un grand intérêt de préciser la technique de préparation d'un extrait, pour essayer de réduire au minimum les facteurs susceptibles de faire varier son activité.

PREPARATION DE L'EXTRAIT AQUEUX D'ADONIS

L'obtention d'un extrait aqueux toujours identique à lui-même et de teneur uniforme en principe actif est une chose impossible et, comme l'a signalé notre Maître H. GUILLEMARD, ce fait tient à deux causes :

1° La plante, au moment où on la cueille, ne présente pas toujours la même teneur en principes actifs;

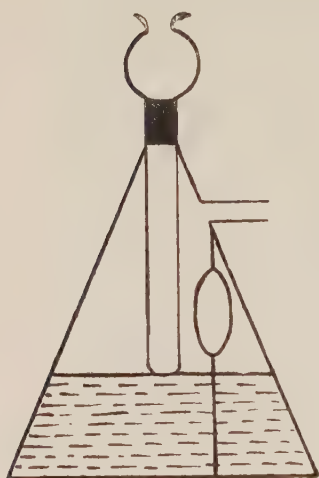
2° A partir du moment où elle est cueillie (*plante fraîche*), elle perd de l'eau de façon continue jusqu'à ce que s'établisse un état d'équilibre, fonction du temps, de la température, de l'humidité de l'air, etc... Le seul repère fixe est obtenu en chauffant la plante à 100° jusqu'à ce que son poids ne diminue plus (*plante sèche*).

« Dans le cas de l'*Adonis vernalis*, voici la technique qui permettra d'obtenir des extraits identiques à ceux qui ont servi aux expériences et identiques entre eux.

« Pour tenir compte de l'état de dessiccation très variable de la plante, on pèse un échantillon moyen de 10 grammes, qu'on laissera à l'étuve à 100° jusqu'à poids constant ; soit p le poids du résidu sec. On pèsera, pour faire l'extrait, un poids $P = 180/p$ (nos extraits ayant été obtenus avec 20 grammes d'une plante laissant 18 grammes de résidu sec à 100°).

« Ces P grammes de plante sont placés dans une capsule et additionnés de 120 centimètres cubes d'eau qu'on porte et maintient à très faible ébullition pendant 10 minutes; on exprime à la presse et renouvelle deux fois cette opération. Le liquide recueilli est additionné de 90 centigrammes

de Cl Na et réduit à 100 centimètres cubes au bain-marie; on filtre et on introduit le liquide dans des ampoules de 30 à 40 centimètres cubes qui sont stérilisées en autoclave à 120° pendant une demi-heure (1). Il se trouble et doit être filtré aseptiquement de la façon suivante, pour être mis définitivement en ampoules. On se sert du dispositif ci-



contre que l'on stérilise à 120° . On filtre le liquide en faisant le vide. La filtration terminée, on bouche l'entonnoir et on fait un vide aussi complet que possible à la trompe. En laissant rentrer l'air, les ampoules se remplissent d'elles-mêmes.

On arrive ainsi à entraîner complètement les principes actifs de la plante et à les ramener à un volume déterminé de liqueur aseptique. Les préparations ainsi obtenues seraient identiques à elles-mêmes si la

plante présentait toujours, à l'état frais, la même teneur en principes actifs. On sait qu'il n'en est pas ainsi et que des variations importantes sont sous la dépendance de facteurs variés; d'où il suit que, à défaut d'un dosage chimique de prin-

(1) Cette stérilisation trouble toujours le liquide; on filtre et le filtrat stérilisé à nouveau à 120° se trouble à nouveau; ce phénomène se reproduit à plusieurs reprises, tandis que le liquide se décolore partiellement. L'expérience a d'ailleurs montré que ces stérilisations successives ne lui enlèvent aucune fraction notable de son activité physiologique.

cipe actif, impossible actuellement, puisque l'adonidine n'est pas encore une entité définie, le dosage physiologique de la toxicité, sur un échantillon moyen de chaque lot de la plante, paraît s'imposer. »

PROPRIETES PHYSIQUES

Cet extrait aqueux se présente sous la forme d'un liquide fortement coloré en brun. Il possède une odeur de café frais, très prononcée, et une saveur très amère.

Il est miscible en toutes proportions avec l'eau, la glycérine, le sirop simple ;

Il précipite avec l'alcool ;

Il est insoluble dans l'éther, le chloroforme, le sulfure de carbone ;

Sa densité varie de 1034 à 1037 ;

Il réduit légèrement le Fehling avant hydrolyse et le réduit très nettement après.

4° CONSTITUTION CHIMIQUE

CERVELLO, le premier, rattacha l'adonidine à la famille des glucosides ; le corps qu'il obtenait, hydrolysé avec l'acide chlorhydrique, réduisait la liqueur de Fehling.

La majorité des auteurs adopta cette conclusion.

En 1918, cependant, HEYL, HART et SCHMIDT mirent en doute la nature glucosidique des principes de l'*Adonis*, basant leur conclusion sur ce fait qu'ils avaient isolé une partie basique non glucosidique à laquelle ils rapportaient essentiellement toute l'activité tonocardiaque, et deux autres combinaisons neutres non glucosidiques. Ils attribuèrent à ces dernières les formules : $C^{14}H^{18}O^4$ et $C^{31}H^{32}O^{16}$.

Ces faits sont en contradiction évidente avec l'opinion de la plupart des auteurs et avec les quelques essais que nous avons faits nous-même : une solution d'« adonidine », même préparée depuis longtemps, est sans action sur la liqueur de Fehling; traitée par quelques gouttes d'HCl dilué et portée pendant quelques minutes à l'ébullition, elle réduit alors abondamment le Fehling. De plus, sans action sur la lumière polarisée, avant hydrolyse, elle dévie nettement le plan de polarisation après.

La nature glucosidique de ce complexe semble démontrée. En effet, FÜCKELMANN, en partant de l'adonidine de MERCK, mit en évidence l'existence de deux principes glucosidiques : l'adonidine neutre et l'acide adonidique ou adonidine acide. Cette dernière se distingue de la précédente par sa faible solubilité dans l'eau; elle précipite de ses solutions par acidification, par addition d'extrait de Saturne ou d'eau de brome, ce qui permet une facile séparation.

Toutes les deux donnent un précipité par l'acide phosphomolybdique ; elles réduisent le Fehling après hydrolyse et donnent avec le réactif de Keller-Kiliani, une réaction analogue à celle de la digitoxine.

Ces résultats furent confirmés en 1913 par CHEVALIER et en 1914 par J.-L. MERCIER; ce dernier auteur considère que si l'un des glucosides isolés par lui paraît identique à l'adonidine neutre de FÜCKELMANN, l'autre paraît cependant différer de l'adonidine acide par une activité physiologique plus grande.

En 1927 J.-L. et F. MERCIER isolèrent les deux

principes que nous avons signalés plus haut: l'adonidoside et l'adonivernoside.

Ces substances paraissent appartenir au groupe des glucosides digitaliques, caractérisés par la présence d'une chaîne non saturée à fonction lactone dans leur molécule. Ce fait explique l'altération que peuvent subir ces produits au cours de leur préparation sous l'influence des alcalis : ceux-ci déterminent, en effet, l'ouverture de la fonction lactone et conduisent à des composés dont la valeur cardio-tonique est très diminuée, sinon nulle.

CHAPITRE III

Influences diverses agissant sur les propriétés de l'Adonidine et de l'Extrait aqueux total d'Adonis Vernalis

I. — INFLUENCE DE LA CHALEUR

L'adonidine étant un produit très hygroscopique, absorbe de l'eau dès qu'elle se trouve en contact avec l'air extérieur; une pesée, faite dans ces conditions, ne fournirait donc plus le poids du produit que l'on voudrait utiliser. Aussi conseille-t-on, pour avoir un poids nettement défini de principes actifs, de ne faire la pesée qu'après *dessiccation jusqu'à poids constant*.

Nous avons essayé cette méthode et nous avons remarqué que la toxicité de l'adonidine diminue, dans des proportions parfois considérables, sous l'influence de la chaleur.

La toxicité de l'adonidine Poulenc que nous avons employée varie de 140.000 à 150.000 unités-grenouilles (1) (*Discoglossus Pictus*).

(1) Une définition de l'unité grenouille est donnée pages 61 et 69-70.

La toxicité d'un échantillon du produit, chauffé à 60° pendant 24 heures (jusqu'à poids constant) tombe de 135.000 à 125.000 unités-grenouille.

La toxicité de l'adonidine chauffée à 110°, pendant 10 heures, tombe jusqu'à 7.000 unités-grenouille.

Signalons toutefois que la solution d'adonidine POULENC au 1/1000^e ne perd pas sensiblement de son activité, lorsque, contenue dans des ampoules scellées, elle est stérilisée par un séjour de 20 minutes à l'autoclave (à 120°). Les documents que nous publions dans la partie pharmacodynamique de notre travail en fournissent la preuve.

II. — INFLUENCE DU TEMPS

Le vieillissement influe également d'une façon considérable sur la toxicité des solutions d'adonidine. C'est ainsi qu'une solution d'adonidine au 1/1.000^e, conservée dans un flacon bouchant à l'émeri, sans précautions spéciales, voit sa toxicité tomber, après une année, entre 11.600 et 12.600 unités-grenouilles. On remarque de plus que cette même solution s'est troublée et qu'elle présente une couche épaisse de moisissures; cette observation contredit l'opinion de LASSALLE qui prétend que, n'étant pas azotée, l'adonidine est à l'abri de l'atteinte des fermentations.

L'extrait aqueux total d'*Adonis Vernalis*, préparé dans les conditions indiquées plus haut, ne subit, au contraire, aucune variation si le produit est conservé en ampoule, ce qui a été démontré par des expériences faites avec des ampoules d'extrait, vieilles de deux ans.

III. — VARIATIONS DE L'ACTIVITE DE L'ADONIDINE ET DE L'EXTRAIT TOTAL D'ADONIS VERNALIS SOUS L'INFLUENCE DE LA DIGESTION ARTIFICIELLE.

Nous avons vu que l'adonidine, mise au contact d'acide chlorhydrique dilué, subit une hydrolyse et qu'elle se dédouble en une matière résineuse et en glucose, dont on constate la présence par la liqueur de FEHLING. Les auteurs signalent que le produit, ainsi traité, est de très faible activité.

Il est intéressant de rechercher si le suc gastrique modifie l'activité de l'adonidine, et de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*, afin de préciser si le mode d'introduction de ces médicaments est indifférent, ou si l'on doit utiliser de préférence la voie parentérale.

Le seul travail, que l'on trouve à ce sujet dans la littérature, est la thèse de L. SEGOND. Les conclusions de cet auteur sont les suivantes : l'adonidine MERK, soumise à une digestion gastrique artificielle, perd environ 40 % de sa toxicité. Il n'y a pas de différence appréciable dans le mode d'action de l'adonidine soumise à la digestion artificielle et de celle qui ne l'est pas; la première semble se comporter simplement comme une solution plus diluée que la seconde.

Pour notre part, nous avons réalisé les expériences suivantes : l'adonidine (ou l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*) est mis en contact avec des solutions ainsi composées :

- | | | | |
|----|---|---------------------------|----------|
| 1° | { | Pepsine | 4 gr. |
| | { | Eau q. s. p..... | 1000 cc. |
| 2° | { | Acide chlorhydrique | 2 cc. 5 |
| | { | Eau q. s. p. | 1000 cc. |

3°	{	Acide chlorhydrique	2 cc. 5
		Pepsine	4 gr.
		Eau q. s. p.	1000 cc.

Les mélanges sont effectués dans des conditions telles que l'on connaît exactement leur titre initial en adonidine; ils sont mis à l'étude à 37° pendant des durées variables. Leur toxicité est ensuite recherchée sur la Grenouille (*Rana esculenta*) après neutralisation de l'acide chlorhydrique par addition de la quantité strictement nécessaire de soude diluée.

La toxicité de l'adonidine POULENC, que nous avons utilisée, varie entre 70.000 et 80.000 unités-grenouille au gramme (1). Le tableau ci-dessous indique les toxicités moyennes des différentes solutions après leur passage à l'étuve :

SOLUTION	TEMPS DE DIGESTION	TOXICITÉ EN UNITÉS GRENOUILLE
Adonidine + pepsine.	1 heure	32.000 à 35.000
	6 heures	32.000 à 33.000
	17 heures	28.000 à 31.000
Adonidine + acide chlorhydrique	1 heure	21.000 à 23.000
	6 heures	20.000 à 19.000
	17 heures	15.000 à 17.000
Adonidine + acide chlorhydrique + pepsine.	1 heure	12.000 à 13.000
	6 heures	13.000 à 14.000
	17 heures	11.000 à 12.500

(1) Cette unité correspond à la quantité du produit qui tue 1 gr. de Grenouille par arrêt systolique du cœur, dans un délai d'au moins quatre heures. Rapportée au gramme d'adonidine, la toxicité est exprimée par le poids (en grammes) de Grenouille, tué par un gramme du glucoside.

1 cc. de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* tue 50 grammes de Grenouille dans un délai d'au moins quatre heures par contracture systolique du cœur. Voici les chiffres moyens trouvés après traitement de cet extrait par la pepsine et l'acide chlorhydrique.

SOLUTION	TEMPS DE DIGESTION	TOXICITÉ DE 1 CC. D'EXTRAIT
Extrait + pepsine.	1 heure	50 grammes.
	2 heures	48 grammes.
	3 heures	45 grammes.
Extrait + acide chlorhydrique	1 heure	40 grammes.
	2 heures	35 grammes.
	3 heures	29 grammes.
Extrait + pepsine + acide chlorhy- drique.	1 heure	30 grammes.
	2 heures	25 grammes.
	3 heures	20 grammes.

L'examen des tableaux ci-dessus montre que la toxicité de l'adonidine a été fortement diminuée dans tous les cas, et que celle de l'extrait s'est également affaiblie, mais à un moindre degré.

Il est surprenant de constater, qu'à elle seule, la pepsine a modifié l'activité du glucoside de l'*Adonis vernalis*. On ne peut, pour expliquer ce fait, invoquer l'action diastasique de la pepsine; nous supposons qu'il s'agit là d'un phénomène purement physico-chimique d'adsorption ou de floculation mutuelle des deux produits en présence. Quoiqu'il en soit, l'important à retenir c'est que l'acide chlorhydrique, à une concentration voisine de celle

qu'il présente dans le suc gastrique, diminue notablement la toxicité des deux médicaments. Il est intéressant de remarquer que les variations de l'activité sont moindres pour l'extrait aqueux, en raison, sans doute, de la forme chimique sous laquelle se trouvent les principes actifs dans cette préparation.

Ces constatations comportent une conclusion pratique : il semble, en effet, préférable pour conserver toute leur activité aux médicaments tirés de l'*Adonis vernalis* de choisir des modes d'introduction qui les soustrairont à l'atteinte du suc gastrique. Il est évident que celle-ci sera minime si les préparations sont administrées à jeûn, et accompagnées de faibles quantités d'alcalins, destinées à neutraliser au mieux l'acidité gastrique, d'ailleurs très réduite dans ces conditions.

De plus, on peut se demander si, à côté de l'injection intraveineuse, que de nombreux auteurs considèrent comme la méthode de choix, il ne conviendrait pas de recommander l'enrobement de la drogue dans une capsule de gluten, ce qui permettrait d'éviter tout contact des principes actifs avec le suc gastrique (1).

(1) H. HERMANN et M. RIBÈRE. Sur deux points particuliers de la pharmacodynamie de l'adonidine et de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*. *L'Algérie médicale* mai 1929.

Conclusions chimiques

Les recherches entreprises par les nombreux auteurs déjà cités sur la constitution de l'adonidine ne sauraient tarder, malgré la difficulté du sujet, à donner des résultats définitifs.

Dans l'état actuel, encore incertain, de nos connaissances sur ce complexe, les diverses réactions analytiques que nous avons signalées ou proposées doivent être considérées comme de simples éléments de travail.

L'établissement et l'interprétation des formules de constitution du complexe *adonidine*, permettront seuls d'envisager, de discuter et de préciser des conditions analytiques rigoureuses.

L'observation des divers aspects de fluorescence, dans des conditions de milieu déterminé, sous l'action de la raie 3650 A, pourrait permettre éventuellement de découvrir et de suivre à la trace un composé dans les essais successifs de sa préparation et de sa purification.

*
* *

Si l'on veut dessécher l'adonidine jusqu'à poids constant, sans toutefois lui faire perdre de son activité, il est formellement indiqué de ne pas la porter à une température supérieure à 55-60°.

Une solution d'adonidine au 1/1000^e mise en flacon, sans précaution spéciale, est de conservation impossible. Quant à l'extrait aqueux total stérilisé d'*Adonis vernalis*, il peut être conservé pendant très longtemps, en ampoules scellées, sans perte appréciable de son efficacité.

L'acide chlorhydrique, à une concentration voi-

sine de celle qu'il présente dans le suc gastrique, diminue notablement l'activité de l'adonidine, et à un moindre degré celle de l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*. Ces constatations comportent des conclusions pratiques relatives aux modes d'administration de ces médicaments.

*
* *

En définitive, l'évolution des connaissances chimiques sur la composition du complexe retiré de l'*Adonis vernalis*, aboutit à deux opinions: celle de FÜCKELMANN, confirmée par CHEVALIER, BRETIN, etc. qui considèrent le produit comme un mélange d'adonidine neutre et d'acide adonidique; la seconde, celle de MM. MERCIER, qui concluent à l'existence de deux glucosides: l'adonidoside et l'adoniver-noside.

Nous avons l'impression que ces deux opinions ne sont pas irréductibles et que les glucosides isolés par les Frères MERCIER doivent leur plus forte toxicité au degré très élevé de leur pureté.

Quoiqu'il en soit, nous allons démontrer, dans les pages qui vont suivre, que tous les principes actifs de l'*Adonis vernalis* sont contenus dans un extrait total, préparé suivant la méthode précédemment indiquée.

Troisième Partie

Etude Pharmacodynamique

CHAPITRE PREMIER

Actions Pharmacodynamiques de l'Adonidine

Toxicité

Les renseignements donnés par les auteurs sur la toxicité de l'adonidine sont peu convergents, ce qui ne saurait étonner si l'on veut bien se rappeler les différences de composition du produit étiqueté adonidine.

Chez la *Grenouille*, JOANIN indique que la dose toxique de l'adonidine est comprise entre 0 mg. 1 et 0 mg. 15. La toxicité de l'adonidine de CERVELLO était d'environ 200.000 unités-grenouille. Les frères MERCIER donnent pour les adonidines du commerce une toxicité variant entre 25.000 et 140.000 unités-grenouille. Rappelons que cette unité correspond à la dose du produit qui tue 1 gr. de Grenouille, par arrêt systolique du cœur, dans un délai d'au moins quatre heures (méthode de MAGNUS modifiée).

Nous avons déterminé la toxicité de l'adonidine POULENC chez *Discoglossus pictus* Oth. et chez *Rana esculenta*, variété *Ridibunda* Pallas (1), en

(1) Ni JOANIN, ni les frères MERCIER n'indiquent l'espèce qu'ils ont utilisée. Ces derniers mentionnent que leurs déterminations ont été faites, comme il est de règle, sur des Grenouilles d'hiver. Nous avons également

recherchant la dose qui, injectée dans le sac lymphatique dorsal de ces animaux, provoque l'arrêt du cœur en systole dans un délai d'au moins quatre heures. La toxicité calculée en unité-grenouille est rapportée au gramme d'adonidine, ce qui revient à dire qu'elle exprime en grammes, le poids de Grenouille tué par un gramme d'adonidine.

La valeur de cette toxicité varie entre 140.000 et 150.000 unités-grenouille chez *Discoglossus*; entre 70.000 et 80.000 chez *Rana*. Les variations trouvées tiennent à des causes multiples (1) parmi lesquelles la sensibilité individuelle et l'état d'inanition sont les plus importantes. Nous avons remarqué que la toxicité augmentait lorsque les animaux étaient inanitiés par un séjour prolongé dans l'aquarium du laboratoire, et qu'inversement, elle atteignait des chiffres moins élevés avec des Grenouilles de capture récente. C'est là une confirmation de la notion classique établie par Claude BERNARD, suivant laquelle « l'animal à jeûn a beaucoup moins de sang et est plus facile à empoisonner que l'animal en digestion » (2).

procédé ainsi, mais croyons utile de faire remarquer que la température hivernale d'Alger s'écarte beaucoup de celle du nord de la France. Remarquons, en outre, que *Discoglossus*, mi grenouille, mi crapaud, est un batracien très différent de la grenouille verte habituellement utilisée par les auteurs.

(1) J.-L. PREVOST (1893) et FOCKE (1903) signalent que les Grenouilles présentent des variations considérables de résistance aux toxiques, non seulement suivant l'espèce, mais encore suivant le lieu d'origine, le sexe, les conditions du milieu où elles sont maintenues, etc.

(2) (Claude BERNARD. — *Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses*. — Paris (Baillière) 1883, p. 337.

Parmi les Mammifères, seuls le Lapin et le Chien ont été utilisés pour déterminer la toxicité de l'adonidine. Nous résumons ci-dessous en un tableau les résultats recueillis par les auteurs en y ajoutant les nôtres.

AUTEURS	ANIMAL utilisé	PRODUIT UTILISÉ	DOSE mortelle par kgr. (injections intraveineuses)
CERVELLO	Chien	Adonidine de l'auteur	1 mgr.
HENRIJEAN et HONORÉ	Chien	Adonidine MERK	2 mgr. 5
LASSALLE	Chien	Adonidine	1 à 2 mgr.
Les frères MERCIER .	Chien	Adonidoside	0 mgr. 5
- id -	Chien	Adonivernoside	0 mgr. 75
CERVELLO	Lapin	Adonidine de l'auteur	1 mgr. 25
HENRIJEAN et HONORÉ (1)	Lapin	Adonidine MERK	1 mgr.
HARVIER et SCHEDROVITSKY.....	Lapin	Adonidine « du commerce »	5 mgr.
Les frères MERCIER .	Lapin	Adonidoside	1 mgr.
- id -	Lapin	Adonivernoside	2 mgr.
Résultats personnels	Chiens ⁽²⁾	Adonidine Poulenc	0 mg. 75

(1) HENRIJEAN et HONORÉ mentionnent également que la dose toxique, par injection sous-cutanée est environ deux fois plus forte que par voie intraveineuse. Ils attirent de plus l'attention sur l'importance de la vitesse de l'injection dans les veines, la mort apparaissant d'au-

Nos déterminations ont été faites sur le Chien anesthésié au chloralose en recherchant, sous tracé, la dose qui, injectée dans les veines en une seule fois ou en plusieurs fois très rapprochées, provoque la mort de l'animal par syncope cardiaque dans un délai de 10 à 15 minutes. Le chiffre donné dans le tableau ci-dessus représente la moyenne de 9 déterminations; les 9 résultats sont bien groupés : la dose mortelle minima a été de 0 mg. 65, la dose maxima de 0 mg. 85. Dans un seul cas, nous avons trouvé un chiffre anormalement élevé. Il s'agissait d'un Chien de 5 kgs 600, décapulé bilatéralement, ayant servi dans l'après-midi à une expérience de transfusion surrénalo-jugulaire. Il a fallu lui injecter 9 mg. d'adonidine pour obtenir l'arrêt cardiaque, soit 1 milligramme 38 par kgr. Il est possible que l'état de refroidissement de l'animal explique ce résultat aberrant dont nous n'avons pas tenu compte dans le calcul de la moyenne précitée.

Mécanisme de la mort.

Chez les Grenouilles intoxiquées par l'adonidine, on trouve le ventricule pâle, en contracture systolique; les oreillettes, au contraire, sont distendues par le sang; l'aspect du cœur est caractéristique et en tout point semblable à celui du cœur

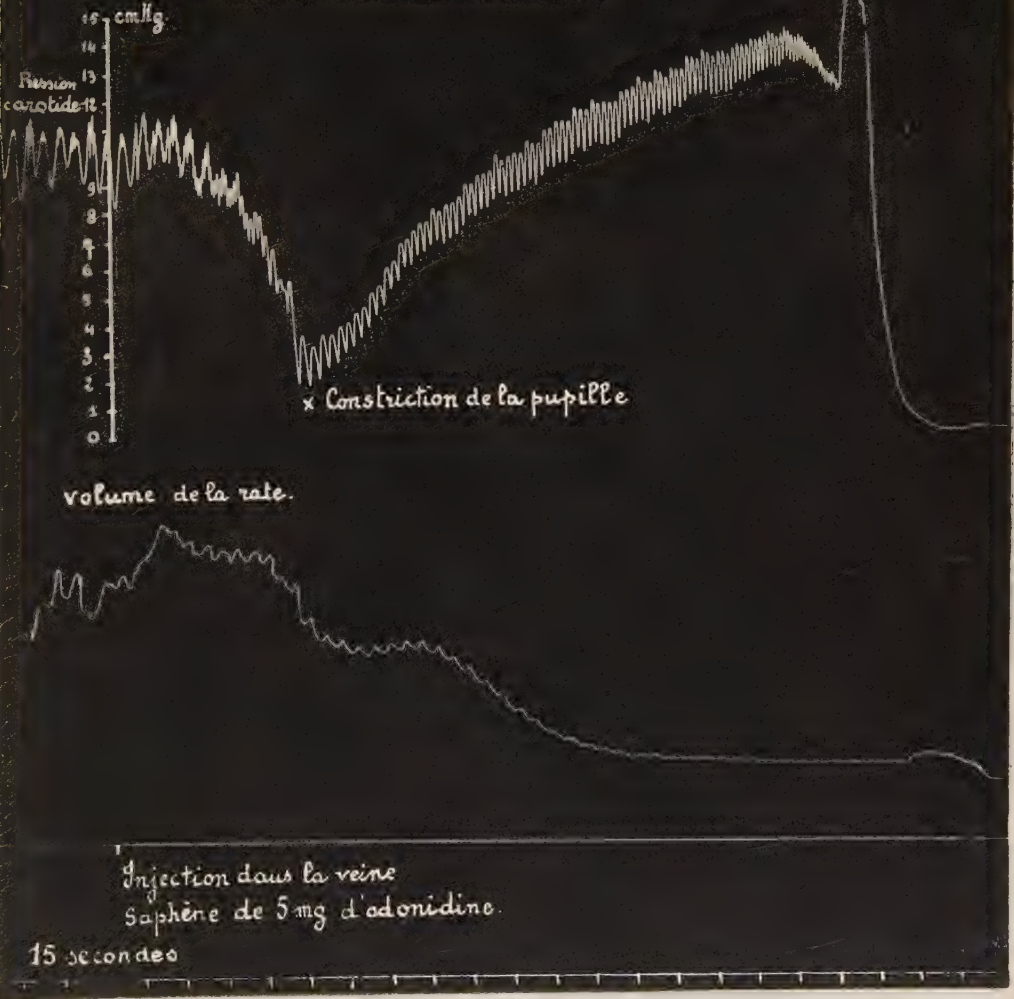
tant plus rapidement que l'injection a été poussée plus vite. Nos observations confirment ce fait : la mort se produit en particulier plus tôt si le produit est injecté dans la jugulaire, que s'il est introduit par la veine saphène.

(2) Le seul essai pratiqué sur le Chat, a donné comme dose toxique chez cet animal 4 mgr. par kg.

Tracé I

de 13 mars 1929

Chien ♂ 6 Kg. (en respiration artificielle.)



Injection massive d'une dose toxique d'adonidine (0 mg. 83 par kg.) Ralentissement cardiaque intense et très courte phase d'accélération précédant la syncope mortelle. Splénocontraction manifeste.

de batracien empoisonné par la digitaline.

Après l'arrêt complet du ventricule, les Grenouilles continuent à vivre pendant quelque temps et à se mouvoir de façon normale. Dans quelques cas d'intoxication limite, l'excitation mécanique du cœur réveille encore des contractions des oreillettes et du ventricule, lorsque celui-ci n'est pas encore complètement contracturé; des oreillettes seules lorsque le ventricule est devenu entièrement blanc. Ces faits ont été signalés pour la première fois par BUBNOW (1879) et vérifiés depuis par de nombreux auteurs.

Chez le Chien, lorsque se produit la chute brutale de la pression artérielle, les mouvements respiratoires sont très ralentis, mais non suspendus. L'animal continue à respirer dans les instants qui suivent la syncope cardiaque. De plus, si l'on établit la respiration artificielle avant de pratiquer l'injection mortelle, on constate que la mort se produit exactement de la même manière (tracé I). Dans tous les cas, l'animal se raidit quelques secondes après l'arrêt cardiaque; il pousse quelques gémissements, puis demeure inerte. Souvent, on

(1) LASSALLE, dans sa thèse inaugurale, mentionne qu'une fois avec une injection intraveineuse de 3 ctgr. d'adonidine, il a observé chez un Chien de 16 kg. « une syncope respiratoire primitive : le thorax a été immobilisé en inspiration, tandis que le cœur continuait à battre ». Nous avons observé à plusieurs reprises un arrêt prolongé de la respiration, en expiration, dans la phase prémortelle de l'intoxication par l'adonidine POULENC, mais, dans ces cas, les mouvements respiratoires reprennent avant l'arrêt du cœur et persistent quelques instants après lui. Nous n'avons jamais, il est vrai, injecté de doses aussi fortes que celles de M. LASSALLE.

observe les respirations agoniques tardives.

Si l'on ouvre le thorax dès l'arrêt du cœur, on s'aperçoit que le ventricule fibrille; parfois, les oreillettes présentent encore quelques contractions, mais elles sont le plus souvent immobiles. Par contre, si l'on tarde quelque peu à ouvrir la cage thoracique, on trouve le ventricule immobile en diastole, et quelquefois les oreillettes encore animées de rares battements.

En résumé, aussi bien chez la Grenouille que chez le Chien, le mécanisme de la mort est exclusivement cardiaque.

Actions sur le cœur

Tous les auteurs qui se sont occupés des propriétés pharmacodynamiques de l'*Adonis vernalis* sont d'accord pour lui reconnaître une action tonocardiaque énergique et lui accorder des propriétés analogues à celles de la digitale. Nous ne ferons donc pas ici l'étude détaillée des résultats obtenus par les auteurs. Nous préférons utiliser les données qu'ils ont apportées pour faire le tableau, aussi complet que possible, de l'état actuel de nos connaissances sur l'action cardiaque de l'adonidine.

On sait que l'on reconnaît, depuis ENGELMANN, à l'appareil neuro-musculaire cardiaque des fonctions chronotrope, inotrope, dromotrope et bathmotrope. Ces termes désignent respectivement : la fréquence des contractions du cœur, leur puissance, leur rapidité de transmission du sinus aux oreillettes et aux ventricules (conductibilité); leur

aptitude à se produire plus ou moins facilement sous l'influence des excitations (excitabilité).

L'adonidine, disons-le tout de suite, atteint toutes ces fonctions, dont l'énumération indique le plan de l'étude analytique des actions cardiaques de ce glycoside.

Actions chronotropes

A) CHEZ L'ANIMAL A SANG FROID.

Chez la Grenouille, l'injection de préparations d'*Adonis vernalis* dans le sac lymphatique dorsal ralentit le cœur de façon très marquée et, à dose suffisante, l'arrête en systole (BUBNOW et tous les auteurs après lui). D'après LASSALLE, le ralentissement du rythme ne représenterait qu'une première phase de l'effet chronotrope et serait suivi d'une accélération progressive du cœur (1).

Sur le cœur isolé, et perfusé suivant la technique de STRAUB, le ralentissement et l'arrêt cardiaque s'observent avec la même netteté.

Voici ce que nous avons constaté chez *Discoglossus pictus* (centres cérébraux et médullaires

(1) LASSALLE ne semble pas avoir observé personnellement cette accélération chez l'animal à sang froid; il la mentionne brièvement à la page 15 de son travail. Nous n'avons pas retrouvé d'indication à ce sujet dans la littérature. D'autre part, nous n'avons pas observé, chez *Discoglossus* et chez *Rana*, de phase d'accélération terminale. Chez la Tortue, lorsque le cœur est isolé, l'action chronotrope de l'adonidine est d'abord positive, puis ensuite négative : le cœur meurt en contracture systolique après avoir présenté un ralentissement considérable.

détruits) en injectant de l'adonidine POULENC en solution aqueuse dans le sac lymphatique dorsal et en inscrivant les battements cardiaques au moyen de la pince de MAREY.

Avec 0 mg. 25, le ralentissement cardiaque maximum est atteint en une heure environ; il varie entre 32 et 43 % de la fréquence antérieure à l'injection.

Avec 0 mg. 50, le ralentissement s'accroît progressivement jusqu'à l'arrêt en systole qui se produit, en général, au bout de 60 à 90 minutes.

Le ralentissement résulte d'un allongement très marqué de la pause diastolique et, à un moindre degré, de la systole. Sinus, oreillettes et ventricule sont également ralentis au début de l'intoxication; ce n'est qu'à une phase plus avancée qu'apparaissent des phénomènes de dissociation auriculo-ventriculaire. Lorsque le ventricule est arrêté en systole, sinus et oreillettes continuent encore à battre pendant quelque temps, très lentement et du même rythme (pour autant que la simple inspection permet de conclure).

B) CHEZ LE MAMMIFÈRE.

L'injection intraveineuse d'adonidine détermine chez le Chien, les actions chronotropes suivantes, que nous avons observées et qui sont en accord avec celles décrites avant nous par de nombreux auteurs.

Les *petites doses* (0 mg. 1 à 0,2 par kg.) déterminent un ralentissement cardiaque, peu intense, mais net, précédé ou non d'une courte phase d'accélération. Le ralentissement est, en général, persistant et peut durer plus d'une heure.

Tracé II

Exp. du 2 mai 1927

Chien ♀ 6 kg 500 Choralose

Pression carotidienne.

cmHg

20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0

Volume du Rein

17^h 10⁴ Injection dans
la jugulaire de
1 mg¹/₂ d'adonidine (solution stérilisée)

17^h 21¹ Section des
deux vagues au cou.

15 secondes

L'animal a reçu antérieurement, à 16 h. 30, 1 mg. 5 d'adonidine stérilisée. Ralentissement cardiaque intense et arrêts cardiaques spontanés. Cette action chronotrope négative est la cause de la chute de pression : celle-ci fait immédiatement place à de l'hypertension dès que les deux vagues sont sectionnés.

Le protocole de cette expérience est résumé dans le texte.

Aux doses moyennes (0,25 à 5 mg. par kg.) la diminution de la fréquence est plus marquée; le tracé de la pression artérielle prend un aspect caractéristique : le « pouls de chien » est très accentué (ralentissement expiratoire intense) et l'amplitude des oscillations cardiaques est augmentée (*actionspulse*). A ces doses, il apparaît parfois de l'arythmie et des extrasystoles.

Aux doses fortes (à partir de 0,6 mg. par kg.) le ralentissement est considérable; le cœur ne tarde pas à être arythmique et présente de temps à autre des phases d'accélération de courte durée. On observe fréquemment des arrêts spontanés du cœur qui donnent au tracé de la pression artérielle la physionomie qu'il prend au cours d'une excitation efficace du vague au cou. Après une dernière phase d'accélération, le cœur entre brusquement en fibrillation.

Chez le Lapin, L. et F. MERCIER ont constaté que l'injection intraveineuse d'adonidoside et d'adonivernoside déterminait également du ralentissement, mais peu marqué en raison du faible état vagotonique de l'animal.

En résumé, l'adonidine exerce sur le cœur de Grenouille et de Mammifère *in situ*, une action chronotrope négative; elle agit de la même manière sur le cœur isolé de Grenouille, mais accélère, au contraire, le cœur de Lapin (LASSALLE) ou de Tortue en irrigation artificielle. Ce n'est qu'aux phases ultimes de l'intoxication que le cœur s'accélère chez le Mammifère, après avoir présenté de l'arythmie et parfois des arrêts prolongés.

c) MÉCANISME DE CES ACTIONS.

1° *Mécanisme du ralentissement cardiaque.*

Le fait que le ralentissement s'observe aussi bien sur la Grenouille intacte que sur celle dont on a détruit les centres cérébro-médullaires, indique que, chez cet animal, la bradycardie relève, pour une part tout au moins, d'un mécanisme périphérique. La diminution de fréquence du cœur, isolé et irrigué suivant la méthode de STRAUB, en donne une démonstration encore plus convaincante.

Chez le Chien, le mode de production de la bradycardie est complexe.

1° Un premier fait est bien établi : la section des deux vagues, au cou, supprime le ralentissement cardiaque déclenché par l'injection intra-veineuse d'une dose moyenne d'adonidine, et fait apparaître une accélération intense (TRACÉ II, 17 heures 21). L'intégrité des relations du centre cardiomodérateur avec le cœur est donc indispensable pour la production de la bradycardie.

L'action qu'exerce l'adonidine sur le système inhibiteur cardiaque a été indiquée pour la première fois par BUBNOW en 1883, qui conclut de ses recherches que *l'Adonis vernalis* excite « l'extrémité centrale des nerfs d'arrêt du cœur ». Ce sont HENRIJEAN et HONORÉ (1914) qui, les premiers, ont signalé l'effet de la double vagotomie. Dans leur important mémoire, ils indiquent également que l'atropinisation exerce, vis-à-vis du ralentissement, les mêmes effets que la section des deux vagues. LASSALLE (1927) a recherché les effets chronotropes de l'adonidine sur le Chien atropiné, ou à vagues sectionnés : il conclut de ses expériences, que l'a-

tropinisation, comme la double vagotomie, s'opposent au ralentissement du cœur, dont la fréquence s'accélère légèrement après injection d'une dose moyenne d'adonidine.

2° Il est également bien établi que l'adonidine modifie l'excitabilité des terminaisons intra-cardiaques du vague. HENRIJEAN et HONORÉ ont en effet démontré que le glucoside de l'*Adonis vernalis* augmentait primitivement l'excitabilité des nerfs pneumogastriques : une excitation électrique déterminée de ces nerfs, incapable d'agir sur le rythme du cœur, peut produire son ralentissement — ou son arrêt — après administration d'adonidine. Ces résultats ont été confirmés par L. et F. MERCIER, ainsi que par LASSALLE. Ce dernier auteur a montré que l'adonidine exagère le réflexe oculocardiaque ; il a également vérifié, au moyen de mesures précises de chronaxie, que l'excitabilité des nerfs cardio-modérateurs était augmentée au début de l'action de ce glucoside.

Remarquons, comme l'ont déjà fait HENRIJEAN et HONORÉ, que ces constatations expérimentales n'apportent qu'un éclaircissement relatif au problème qui nous occupe. En effet, « si le pouls, d'abord ralenti, s'accélère après la section des vagues, on ne peut dire d'une façon absolue que le centre du vague était excité, et que cette excitation provoquait le ralentissement du pouls. On peut concevoir qu'une excitabilité plus grande des vagues à la périphérie puisse, pour une excitation donnée provenant du centre, produire un effet plus marqué; de même qu'une excitation électrique donnée, inactive, peut par action d'une substance cardiaque, être suffisante pour produire l'arrêt du cœur. »

Il est donc difficile d'affirmer que la bradycardie résulte d'une stimulation du centre cardio-moderateur, ou qu'elle relève exclusivement de la sensibilisation de l'appareil inhibiteur intracardiaque, ou enfin de l'association de ces deux mécanismes.

MM. MERCIER ont aussi constaté, avec l'adonidoside et l'adonivernoside, un ralentissement cardiaque primitif. Ils l'ont interprété de la façon suivante : J. F. et C. HEYMANS ont montré, au moyen de leur technique de la tête isolée, que la bradycardie que déterminent les doses fortes de substances digitaliques, n'est pas due à une action directe de ces substances sur le centre cardio-modérateur, mais à une excitation réflexe de ce centre par l'hypertension qu'elles provoquent. Par analogie avec ces faits, L. et F. MERCIER pensent que la bradycardie produite par les doses moyennes d'adonidoside et d'adonivernoside est également « une bradycardie pneumogastrique réflexe » (1). Ces

(1) MM. MERCIER attribuent, en effet, la bradycardie à l'intervention du seul pneumogastrique « jouant un rôle sensitif, puis moteur ». Sans doute, ces auteurs entendent-ils par là que l'hypertension excite les terminaisons sensibles du dépresseur aortique, contenu chez le Chien dans le tronc du vague, et que, par l'entremise de cette voie centripète il se produit un réflexe cardio-modérateur, qui utilise comme voies centrifuges les fibres inhibitrices cardiaques contenues dans ce même tronc du vague. Cette interprétation n'est, en tout cas, pas assez large, et il n'est pas douteux que, si le ralentissement cardiaque relève de l'hypertension, celle-ci exerce également ses effets sur le nerf dépresseur de HERING, et provoque, par son intermédiaire, des effets cardio-modérateurs, et aussi vaso-dilatateurs. Nous verrons ultérieurement ce qu'il faut penser de cette hypothèse.

glucosides tendent en effet à provoquer, comme les substances digitaliques, une vaso-constriction qui conditionne une hypertension plus ou moins marquée : ce serait celle-ci qui, par voie réflexe, déterminerait le ralentissement cardiaque, phénomène correcteur destiné à lutter contre elle.

Cette interprétation est séduisante : toutefois, ses auteurs l'étaient avec des arguments de force démonstrative inégale, qui ne nous ont pas entièrement convaincu. Désireux de rester sur le terrain solide des faits, nous n'entendons pas cependant infirmer leur hypothèse de la bradycardie réflexe d'origine hypertensive : les expériences que nous rapportons ont été faites uniquement avec de l'adonidine POULENC et de l'extrait d'*Adonis* et nous reconnaissons volontiers que les résultats obtenus avec ces produits peuvent être très éloignés de ceux que l'on observe avec l'adonidoside ou l'adonivernoside.

Quoiqu'il en soit, avec l'adonidine POULENC, et aussi — disons-le dès maintenant — avec l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*, l'hypertension ne joue aucun rôle dans la production de la bradycardie. Il suffit, en effet, de jeter les yeux sur les tracés I et II des expériences du 13 mars 1929 et du 2 mai 1927 pour s'en convaincre : le ralentissement cardiaque se montre avec des doses moyennes (TRACÉ II) ou forte (TRACÉ I), non seulement en l'absence de toute élévation de pression, mais qui plus est, alors que celle-ci est fortement abaissée, en raison précisément de la bradycardie elle-même. Il est bien évident que la modification de la fréquence cardiaque ne saurait corriger un phénomène qui n'existe pas et que, s'il jouait un méca-

nisme correcteur, ce serait incontestablement une accélération du rythme que l'on devrait observer.

Ces constatations, si elles excluent toute intervention de l'hypertension, laissent cependant indécise la question du mécanisme de la bradycardie : le problème demeure entier qui consiste à savoir si le centre inhibiteur cardiaque est excité et comment il est excité.

A la vérité, l'intensité de la cardio-modération que l'on observe rend bien invraisemblable un mécanisme relevant exclusivement de la sensibilisation par l'adonidine des appareils inhibiteurs intracardiaques, et la stimulation du centre paraît certaine. Mais cette stimulation, quelle est-elle ? Deux hypothèses peuvent être émises à ce sujet : ou bien l'adonidine agit directement sur le centre, ou bien elle le stimule par voie réflexe, en raison de l'action qu'elle exerce sur les terminaisons sensibles des nerfs vasculaires. Il ne nous est pas possible, dans l'état actuel des recherches entreprises sur ce point, d'émettre une opinion ferme. Quelques expériences que nous avons vu faire au Laboratoire de Physiologie de la Faculté sont en faveur d'une action chimique directe de l'adonidine sur le centre inhibiteur cardiaque et défavorables, au contraire, à l'hypothèse d'une excitation des terminaisons vaso-sensibles. Ce n'est, en tout cas, que sous réserve de vérifications expérimentales plus nombreuses, que nous admettons l'action directe de l'adonidine sur le centre inhibiteur cardiaque.

La plupart des auteurs se sont surtout préoccupés d'expliquer la bradycardie primitive que détermine l'adonidine, par l'intervention de l'appareil cardio-modérateur. Cependant, on ne saurait exclure *a priori* toute participation des accéléra-

teurs cardiaques à la production de ce phénomène.

On ne trouve à ce sujet, que quelques rares indications dans la littérature. BUBNOW, ainsi que GUIRLET et HARE, sont d'avis que l'adonidine excite passagèrement les accélérateurs cardiaques; ils expliquent ainsi l'augmentation transitoire de la fréquence du cœur qu'ils ont observée, tout de suite après l'injection intraveineuse du produit. La constatation, faite par LASSALLE, d'une accélération légère du rythme sur le Chien atropiné, ou dont les deux vagues sont sectionnés, est conforme à cette interprétation. HENRI FRÉDÉRICQ a, par contre, observé que l'administration de doses moyennes d'adonidine diminue la sensibilité des accélérateurs, tout comme la caféine, en ce sens qu'une accélération de même valeur ne se produit qu'après une excitation beaucoup plus considérable.

L'action du glucoside de l'*Adonis vernalis* sur l'appareil accélérateur cardiaque est donc certaine; toutefois, la part qu'elle prend à la production de la bradycardie primitive est minime, et n'est aucunement comparable à celle qui revient au système inhibiteur.

En résumé, l'idée que nous pouvons actuellement nous faire du mécanisme de la bradycardie primitive que développent les doses moyennes d'adonidine est la suivante : le glucoside agit sur le centre cardio-modérateur bulbaire, dont il stimule l'activité par action vraisemblablement directe. Ce mécanisme central est favorisé par les effets périphériques du produit, tant sur les terminaisons du vague qu'il sensibilise, que sur les terminaisons des accélérateurs dont il amoindrit l'excitabilité.

2° Mécanisme de l'arythmie déterminée par les doses toxiques d'adonidine.

Les troubles que l'on observe sont, d'une part, des extrasystoles et d'autre part, diverses formes de dissociation auriculo-ventriculaire. Il n'est pas actuellement possible de préciser la part qui revient au système nerveux extra-cardiaque dans la production de ces différentes arythmies. Ce que l'on peut affirmer, c'est que leur apparition est la conséquence des modifications importantes de la conductibilité et de l'excitabilité du myocarde, que nous étudions quelques pages plus loin.

3° Mécanisme de l'accélération pré-mortelle du cœur.

Aux stades ultimes de l'intoxication par l'adonidine, le cœur accélère brusquement son rythme, qui se régularise, s'il était au préalable arythmique. L'accélération est le signe précurseur de la syncope cardiaque imminente. Le tracé I montre la succession rapide des deux phénomènes.

On peut expliquer l'augmentation terminale de la fréquence de la manière suivante : après avoir, dans une première phase, sensibilisé les appareils inhibiteurs intra-cardiaques, l'adonidine les paralyse (HENRIJEAN et HONORÉ, LASSALLE, L. et F. MERCIER) d'où l'accélération du rythme. Cependant la paralysie des vagues n'intervient pas seule ; en effet, lorsque les pneumogastriques sont sectionnés, où lorsque leurs éléments cardio-enhibiteurs sont mis hors de cause par l'atropine, l'adonidine produit encore, au stade toxique, de l'accélération (HENRIJEAN et HONORÉ). Il intervient donc d'autres mécanismes et sans doute l'action exercée

par l'adonidine sur les nerfs accélérateurs ou sur le myocarde lui-même. Pour HENRIJEAN et HONORÉ, ces deux effets coexistent; SCHMIDT et CUSHNY accordent la prédominance aux effets musculaires.

A la fin de cette étude des actions chronotropes de l'adonidine, il nous paraît intéressant de rappeler l'opinion de FRANÇOIS-FRANCK (1) sur le mécanisme des variations de la fréquence cardiaque qu'exercent des doses croissantes de digitaline.

Pour FRANÇOIS-FRANCK, la progression des effets de la digitaline sur le système nerveux extra-cardiaque est la suivante : « 1° Excitation, suivie de dépression toxique des appareils modérateurs; 2° Excitation, suivie de dépression toxique des appareils accélérateurs, qui résistent beaucoup plus longtemps que les premiers; 3° Excitation du myocarde énergyé qui ne peut subir longtemps la stimulation et meurt brusquement après un court accès de tétanos à secousses dissociées. »

Le ralentissement cardiaque digitalinique se produit « sous l'influence de l'action directe du pneumogastrique »; quant à la tachycardie toxique, elle a pour cause, d'une part, « une suppression de l'action modératrice des nerfs vagues », d'autre part, « une stimulation de l'activité des accélérateurs » et enfin, « une action stimulante directe sur le myocarde ».

Il en est exactement de même, nous venons de le voir, avec l'adonidine.

(1) FRANÇOIS-FRANCK (Ch. A) Analyse expérimentale de l'action de la digitaline sur la fréquence, le rythme et l'énergie du cœur. *Clinique médicale de la Charité. — Leçons et Mémoires* 1894 — Paris. Masson.

Action inotrope

L'action qu'exerce l'adonidine sur la puissance des contractions cardiaques est reconnue par tous les auteurs. Signalée pour la première fois par BUBNOW, elle est facile à mettre en évidence.

Chez la Grenouille, le glucoside de l'*Adonis vernalis* (injecté dans le sac lymphatique dorsal à la dose de 1/4 à 1/2 mgr.) exerce une action cardiotonique intense qui se manifeste :

1° par une pâleur systolique très accentuée du muscle ventriculaire, qui traduit l'énergie avec laquelle il se contracte;

2° par une augmentation de l'amplitude des contractions, qui peut atteindre 50, 60, et 70 % de leur hauteur initiale;

3° par l'apparition sur les tracés d'un plateau systolique très marqué, qui donne au cardiogramme un aspect trapézoïde caractéristique;

4° par une exagération de la vitesse de contraction du ventricule, qui s'inscrit sur la courbe par une ascension rapide du début de l'inscription systolique (1).

Cette action de renforcement de l'énergie systolique est d'autant plus marquée que le cœur est lui-même plus fatigué au moment de l'expérience;

(1) Ce qui revient à dire que la ligne d'ascension de la courbe systolique est plus abrupte, moins inclinée qu'antérieurement sur la ligne des abscisses. A cette action spéciale — que l'on retrouve d'ailleurs lorsqu'on étudie les effets de l'excitation centrifuge des nerfs accélérateurs. — BOHNENKAMP (1921) a donné le nom de « clinotrope positive ». Il nous semble plus simple d'écrire que la vitesse de contraction est augmentée.

elle s'observe aussi bien sur les oreillettes que sur le ventricule.

Tous ces faits ont été vus et décrits par de nombreux auteurs. Nous les avons nous-même observés à maintes reprises; mais nous ne croyons pas utile d'insister sur leur description au sujet de laquelle tous les pharmacodynamistes sont d'accord.

Avec des doses toxiques, le ventricule s'immobilise, nous l'avons déjà dit, en contracture systolique. Cet arrêt du cœur ne résulte pas, comme on pourrait le croire, d'un état de contracture permanente du muscle cardiaque. A mesure que se développe l'action toxique de l'adonidine, le relâchement diastolique de la fibre myocardique se réduit de plus en plus et il arrive un moment où le ventricule ne peut plus se contracter, en raison du raccourcissement extrême de ses fibres (1). A ce moment, plus exactement dès les premiers instants de cette contracture, on peut encore montrer que le muscle cardiaque est apte à se contracter : il suffit, en effet, de distendre passivement le ventricule par un procédé approprié, pour voir réapparaître quelques systoles (Expérience analogue à celles faites par plusieurs auteurs, STRAUB en particulier, avec les substances digitaliques).

Nous avons recherché sur *le cœur isolé de Tor-tue*, irrigué suivant la méthode de MAREY, si l'adonidine modifiait la plus grande force que la contraction ventriculaire est capable de développer.

On connaît la méthode : le cœur est alimenté par un réservoir de sang défibriné à pression constante, abouché au sinus veineux. L'aorte est pro-

(1) Il s'agit donc ici non d'une action *inotrope* (modificatrice de l'amplitude) mais d'une action *tonotrope* (modificatrice du tonus de la musculature ventriculaire).

longée d'un tube de caoutchouc, par lequel sont débitées les ondées ventriculaires. On recherche, en élevant plus ou moins l'orifice de ce tube, la résistance minima qu'il convient d'opposer au ventricule pour que son débit soit nul : on mesure ainsi la plus grande force possible de la contraction ventriculaire.

Par ce procédé, nous avons observé que l'addition de quantités moyennes d'adonidine au sang défibriné circulant ne modifiait pas la force maxima du cœur lorsque celui-ci était en bon état. Par contre, nous avons remarqué, à plusieurs reprises, que la force du ventricule était augmentée par l'adonidine si le cœur donnait des signes de défaillance, et d'une façon générale, lorsqu'à la suite de circonstances expérimentales diverses, la résistance que le ventricule est capable de vaincre se montrait en voie de diminution.

Ces constatations sont d'accord avec les faits signalés par divers auteurs (1) relativement aux influences exercées par les substances digitaliques sur la force absolue du cœur, mesurée par la contraction isométrique maxima (méthode de FRANCK).

(1) DRIESER (1888) et STRAUB (1907) n'ont pas constaté de modification de la force absolue du cœur en bon état, traité par les digitaliques; mais au contraire un effet marqué sur des cœurs en état bioénergétique anormal, MAGNUS et SOWTON (1910); BYLSMA et BOESSINGE (1922) ont fait des constatations analogues sur des cœurs épuisés par une irrigation artificielle prolongée; GERGER et JARISH (1922) sur des cœurs abîmés par carence de calcium; GERGER et OSROZ (1916) sur des cœurs traités par l'uréthane. Pour notre part; c'est sur des cœurs de Tortue épuisés par une trop longue irrigation (avec du liquide de RINGER) que nous avons observé les résultats les plus nets.

Sur le cœur de Lapin, en perfusion, LASSALLE a constaté qu'avec du liquide de LOCKE contenant 5 mg. p. 1.000 d'adonidine, l'amplitude des contractions ventriculaires augmente jusqu'au triple de sa valeur initiale; le tonus diastolique « est diminué par un effet décontracturant ». L'effet cardiosthénique est particulièrement net sur le cœur fatigué par une longue perfusion préalable.

Sur le cœur de Chien in situ, L. et F. MERCIER ont observé les effets d'injections de doses faibles, moyennes ou fortes d'adonidoside et d'adonivernoside. Leurs conclusions sont les suivantes : l'injection intraveineuse de doses faibles des deux glucosides augmente l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires. L'injection préalable d'atropine ou de spartéine ne modifie par ces phénomènes, qui sont surtout marqués avec l'adonidoside.

Les doses moyennes provoquent des modifications de même ordre, mais d'intensité plus grande. L'injection de doses fortes détermine, après une phase plus ou moins longue d'augmentation de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires, la diminution de celles-ci.

C'est également *sur le cœur de Chien in situ* que nous avons recherché les effets inotropes de l'adonidine. Le thorax est ouvert suivant la technique courante, et l'animal soumis à la respiration artificielle. Les contractions auriculaires et ventriculaires sont enregistrées au moyen de la méthode de FRANÇOIS-FRANCK.

Les résultats obtenus sont identiques à ceux de MM. MERCIER.

Le tracé III de l'expérience du 15 avril montre l'exagération de l'amplitude des battements cardiaques que détermine l'injection intraveineuse d'une dose faible d'adonidine (0,22 mg. par kgr.). L'effet, dans ce cas, est surtout marqué au niveau du ventricule (1).

Avec des doses moyennes et fortes, l'action cardiosthénique est plus nette. Mais avec les doses toxiques, il ne tarde pas à se produire une diminution de l'amplitude de la contraction, contemporaine des manifestations arythmiques que nous étudions plus loin.

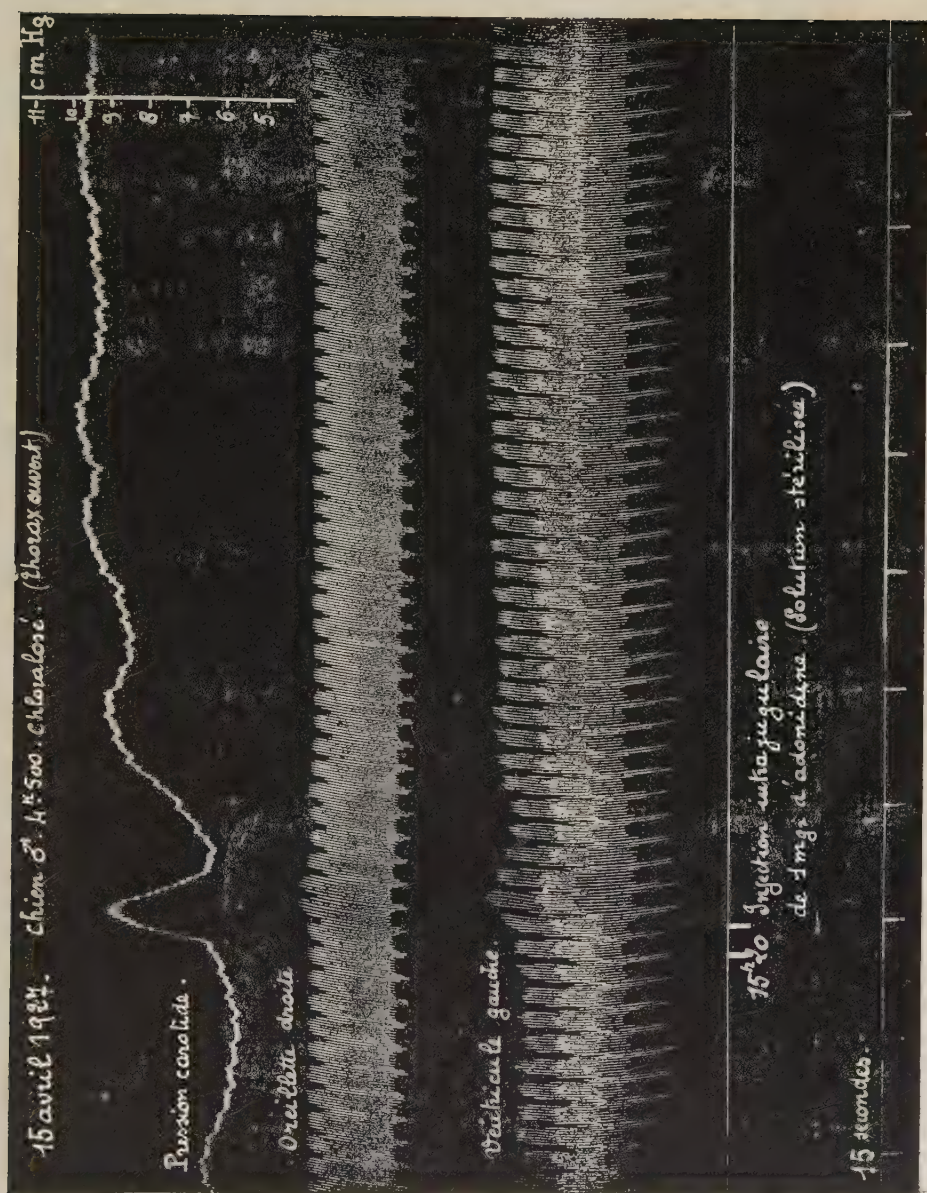
Au niveau de l'oreillette, nous avons constaté un fait particulier qui mérite d'être signalé. Avec des doses toxiques d'adonidine, la systole auriculaire disparaît brusquement et laisse l'oreillette en relâchement diastolique. Cette extinction brusque des contractions auriculaires, que montre le tracé IV, précède de peu la mort du cœur. Les ventricules conservent pendant quelques minutes leur puissance, puis s'affaiblissent, deviennent arythmiques et meurent, à bref délai, par fibrillation.

Nous voyons dans cette succession des phénomènes toxiques au niveau des deux étages du cœur, une preuve nouvelle de la similitude d'action de l'adonidine et de la digitaline. FRANÇOIS-FRANCK (2) a, en effet, décrit des phénomènes analogues chez

(1) On remarque sur ce tracé le ralentissement cardiaque très net, mais peu durable, qui se produit tout de suite après l'injection. Sa production n'est pas en accord avec l'opinion de L. et F. MERCIER qui pensent que la « bradycardie réflexe » due aux glucosides de l'*Adonis* n'apparaît pas chez le Chien dont la pression est basse.

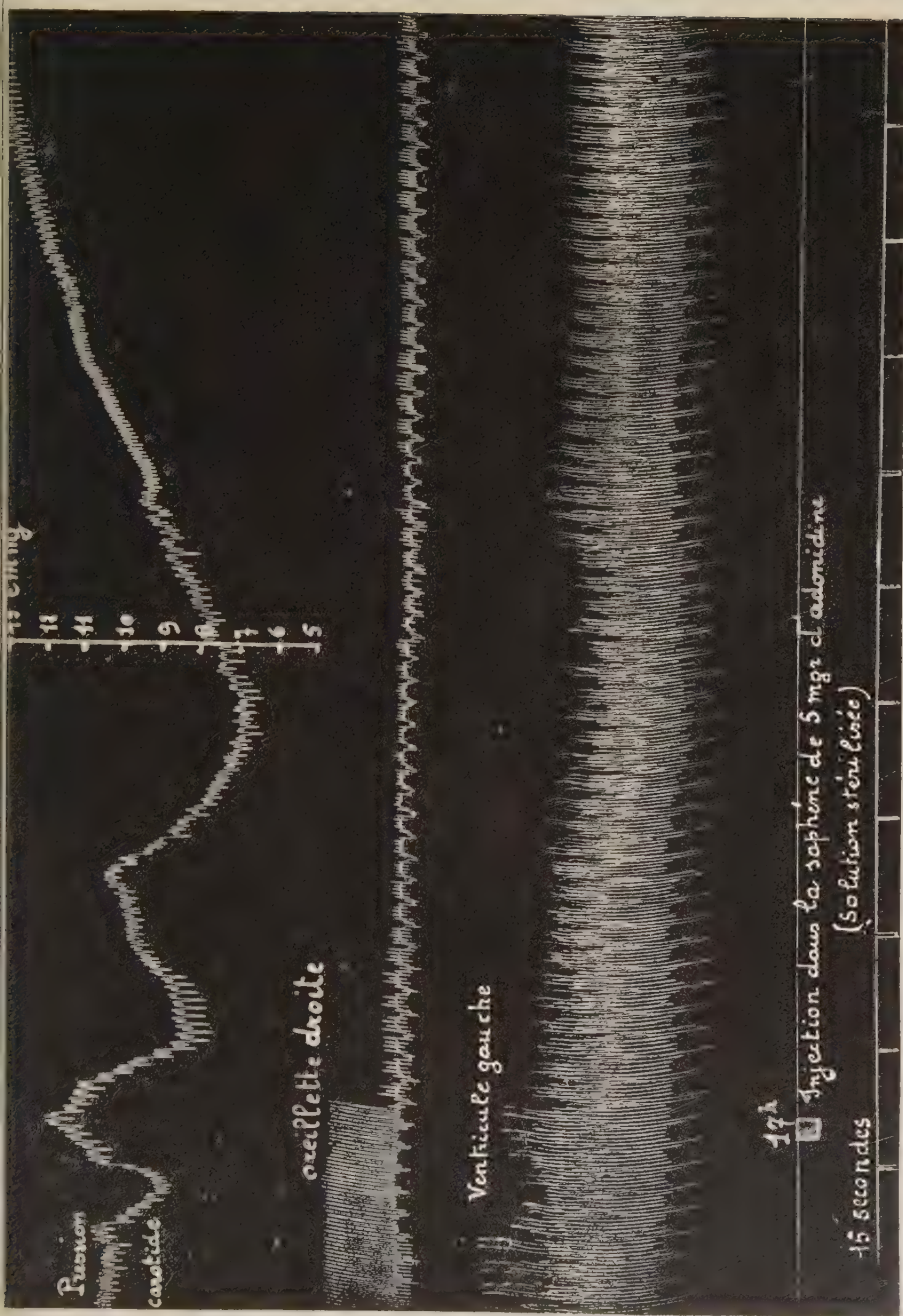
(2) FRANÇOIS-FRANCK, *loc. cit.*

Tracé III



Renforcement de l'amplitude les contractions du cœur, très marqué au niveau du ventricule; peu marqué au niveau de l'oreillette. Ralentissement cardiaque net, et passager, dans les 25 secondes qui suivent l'injection.

Tracé IV



L'animal a reçu, à 15 h. 20, 1 mgr. d'adonidine (tracé III) et à 16 h. 4, 2 mgr. du même produit. Disparition brutale de la systole auriculaire (vérifiée *de visu*). Les petites oscillations qui s'inscrivent sur le tracé auriculaire sont dues aux contractions ventriculaires qui, par retentissement, accidentent les ondulations trapézoïdes occasionnées par la respiration artificielle.

le Chien, au cours de l'intoxication digitalinique. A une période avancée de l'empoisonnement graduel par la digitale « les oreillettes tendent de plus en plus vers l'état diastolique, ne donnant plus que de petites secousses inefficaces; elles s'arrêtent enfin en diastole sans passer, comme les ventricules, par une phase prémortelle de tétanisation plus ou moins complète » (1).

MÉCANISME DES ACTIONS INOTROPES DE L'ADONIDINE

Elles sont, en général, considérées comme d'origine exclusivement musculaire. SCHMIEDEBERG (1882) dans la classification des substances qui se comportent comme des poisons systoliques du cœur, place l'adonidine dans le groupe des glycosides non cristallisables peu solubles dans l'eau (?) avec la scil-line et l'oléandrine, et la considère comme un poison agissant directement sur la fibre musculaire cardiaque. RUMMO et FERRANINI (1888) admettent que l'adonidine, comme la convallarine, agit sur l'innervation cardiaque et également sur le myocarde (substances neuro-cardiocinétiques).

(1) La brusquerie de l'arrêt des oreillettes que nous avons observé tient à la brutalité de l'intoxication du cœur. C'est au cours d'empoisonnements graduels par la digitaline que FRANÇOIS-FRANCK a observé le relâchement diastolique progressif. D'autre part, cette action toxique de l'adonidine sur l'oreillette ne s'observe pas toujours : la fibrillation ventriculaire peut se déclencher sans que l'étagé auriculaire ait jamais cessé de battre, et il arrive fréquemment qu'à l'ouverture précoce du thorax de l'animal, on trouve les ventricules en fibrillation et les oreillettes encore animées de rares battements (c. f. p. 76).

D'après L. et F. MERCIER, l'augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques que déterminent les glycosides de l'*Adonis vernalis* est d'origine musculaire parce qu'elle persiste après injection de fortes doses d'atropine ou de sulfate de spartéine, qui soustrait, comme ces mêmes auteurs l'ont montré, le cœur à toute action nerveuse extrinsèque.

Il n'est pas discutable que les nerfs extracardiaques n'interviennent pas dans le renforcement systolique de la contraction, puisque celui-ci s'observe aussi bien sur le cœur isolé de l'homeotherme et de l'hétérotherme. Mais ces constatations, comme les expériences des frères MERCIER, n'excluent pas l'intervention du système nerveux intracardiaque : l'action directe de l'adonidine sur le myocarde, si elle est probable, n'est donc pas démontrée.

En résumé, l'adonidine aux doses moyennes exerce sur le cœur de l'homéotherme ou du pécilothème une action inotrope positive, surtout marquée au niveau des ventricules. Aux doses fortes, elle détermine l'affaiblissement des contractions des cavités des deux étages du cœur, puis l'arrêt de l'oreillette, la contracture systolique du ventricule (chez la Grenouille) et la fibrillation ventriculaire (chez le Chien).

Action dromotrope

C'est seulement aux doses toxiques et subtoxiques que l'adonidine modifie la conductibilité dans le cœur. Avec des doses moyennes ou faibles, la succession des contractions auriculaires et ventri-

culaires se fait normalement, ainsi qu'on peut s'en rendre compte en inscrivant simultanément les systoles de ces deux cavités, ou au moyen de l'électrocardiographie.

Aux doses fortes, on observe diverses altérations du rythme cardiaque que l'on peut plus ou moins rattacher aux actions dromotropes de l'adonidine.

Chez la Grenouille, aux phases ultimes de l'intoxication, on constate fréquemment des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire et le blocage du cœur, le plus souvent du type :

$$\frac{2a}{1v} \quad \text{et parfois} \quad \frac{3a}{1v} \quad \frac{4a}{1v}$$

L'examen électrographique du cœur décèle, au cours de l'intoxication progressive, un allongement croissant de l'intervalle PR, P étant, comme l'on sait, l'ondulation auriculaire, R l'oscillation brève et facilement reconnaissable du complexe ventriculaire. Ultérieurement, on remarque l'apparition d'un bloc intermittent du type :

$$\frac{2a}{1v} \quad \frac{3a}{1v}$$

LASSALLE donne, dans sa thèse inaugurale, de beaux électrogrammes, enregistrés chez le Crapaud, qui mettent en évidence ces phénomènes avec une netteté absolue.

Chez le Chien, il ne nous a pas été donné d'observer de dissociation auriculo-ventriculaire typique, mais parfois de courtes phases de tachycardie auriculaire et d'arythmie ventriculaire, entrecoupées de périodes normales. Ces faits ont été également observés sur *le cœur isolé du Lapin* par LASSALLE. LUTEMBACHER et les frères MERCIER ont observé des

phénomènes analogues chez le *Lapin* intoxiqué par les deux glucosides qu'ils ont extraits de l'*Adonis vernalis*.

Nous n'insistons pas sur les modifications apportées par les doses toxiques de l'adonidine à la forme des différentes oscillations de l'électrocardiogramme. Ces modifications, variables suivant le stade plus ou moins avancé de l'intoxication, sont d'une interprétation trop incertaine, en raison de l'état actuel de nos connaissances sur la signification des différents accidents électro-cardiographiques.

En résumé, aux doses fortes et toxiques, l'adonidine exerce une action dromotrope négative qui se traduit par un allongement de l'intervalle As Vs et par le blocage plus ou moins complet du cœur.

Le mécanisme de cette action est mal connu : sans doute, la conductibilité propre du faisceau de His est-elle diminuée par action directe de la drogue, mais il faut également examiner le rôle que peut jouer le vague : on sait, en effet, qu'il exerce une action dromotrope négative. Enfin, il se peut que, suivant l'hypothèse de CATHERINE VEIL, le dys-synchronisme constaté par LASSALLE, entre les chronaxies du tissu de conduction et du myocarde, détermine les phénomènes de dissociation auriculo-ventriculaire. Il n'est pas actuellement possible de dire à quelle hypothèse il convient de se rallier.

Action bathmotrope

A notre connaissance, une seule étude a été faite des variations de l'excitabilité du myocarde sous

l'influence de l'adonidine, celle de LASSALLE. Voici les conclusions de cet auteur. « Quelle que soit la dose et la voie d'introduction de l'adonidine, les chronaxies du ventricule et du faisceau auriculo-ventriculaire ont augmenté à tous les stades de l'intoxication (1). La chronaxie du faisceau croît plus vite que la chronaxie ventriculaire.

Dans l'interprétation classique, on doit considérer ce fait comme la preuve de la diminution de l'excitabilité du cœur. »

S'écartant de la manière classique d'interpréter les résultats, LASSALLE écrit que « l'analyse des variations de l'excitabilité montre que l'adonidine à faible dose augmente l'excitabilité cardiaque. A haute dose, elle la diminue. Ces propriétés rapprochent l'adonidine de la digitaline; elles l'éloignent de la spartéine et de l'ouabaïne ».

LASSALLE explique, en outre, l'allorhythmie que l'on constate aux dernières phases de l'intoxication comme la conséquence d'un asynchronisme entre l'excitabilité du faisceau de HIS et celle du myocarde. Reprenant l'hypothèse formulée par C. VEIL, il admet que « la résonance » étant rompue, le ventricule réagit mal aux incitations du faisceau conducteur.

A maintes reprises, nous avons constaté, chez la Grenouille, le bigémisme des pulsations cardiaques, aux périodes de l'intoxication précédant l'arrêt systolique du ventricule. Chez le Chien, on voit fréquemment apparaître des extra-systoles à ces mêmes périodes. Il est certain que ces altérations

(1) Expérience chez la Grenouille, le Crapaud (cœur *in situ*, centres extracardiaques détruits), le Lapin (cœur en perfusion).

du rythme sont fonction, pour partie tout au moins, des variations de l'excitabilité du myocarde; mais nous ne pouvons en dire plus.

RESUME

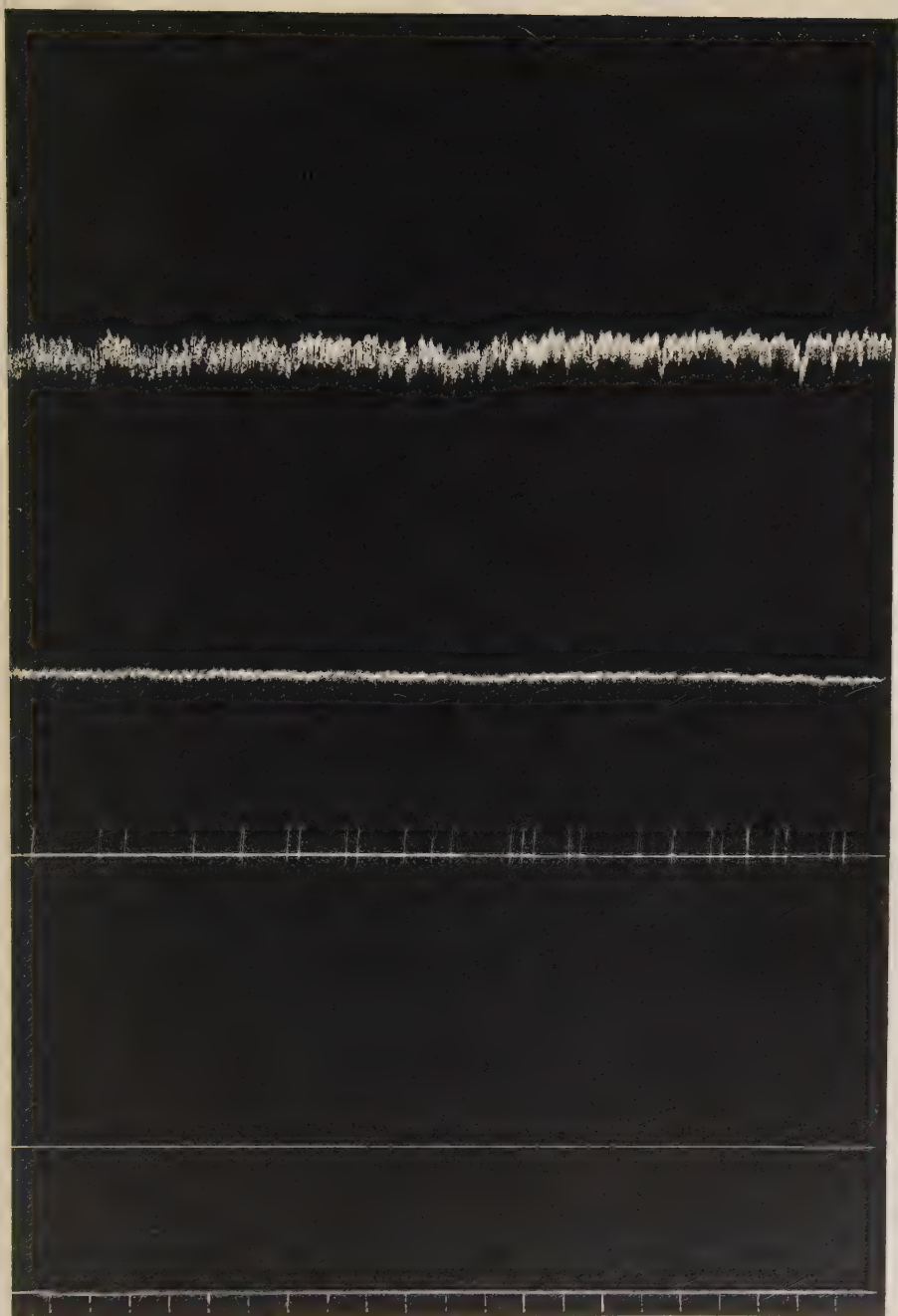
Le tableau ci-dessous résume, de manière schématique, les différents effets de l'adonidine aux diverses phases de l'intoxication.

	Action chronotrope (fréquence)	Action inotrope (amplitude)	Action dromotrope (conductibilité)	Action batmotrope (excitabilité)
Doses faibles	Faiblement négative	Faiblement positive	Nulle	Positive (LASSALLE) Excitabilité augmentée
Doses moyennes	Fortement négative	Nettement positive	Nulle	
Doses toxiques	Très fortement négative puis positive au stade pré-mortel	Positive puis négative (Action tonotrope positive marquée)	Négative (Dissociation auriculo-ventriculaire. Pouls bigeminé)	Négative Excitabilité diminuée (LASSALLE)

Effets sur la pression artérielle et action vasculaire

Effets sur la pression artérielle

D'une façon générale, l'adonidine, en injection intra-veineuse élève la pression artérielle. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point.



L'effet hypertenseur de l'adonidine varie avec la dose injectée. Vingt expériences exécutées sur le Chien au moyen d'une solution aqueuse d'adonidine, stérilisée ou non, ont donné les résultats suivants :

Aux doses faibles (0,1 à 0,2 mgr. par kgr.) l'élévation de pression est peu marquée. Elle est brève, et il arrive souvent qu'en raison du ralentissement cardiaque coexistant, elle est peu appréciable.

Aux doses moyennes (0,25 à 0,5 mgr. par kgr.) la pression s'élève notablement, malgré un ralentissement cardiaque accentué. (Exp. du 5 avril 1928. TRACÉ V, 18 h. 03).

Aux doses fortes (à partir de 0,6 mgr. par kgr. en une seule fois ou en plusieurs fois très rapprochées) la pression artérielle subit des variations diverses suivant les réactions du cœur.

1° Lorsque le ralentissement cardiaque est très intense, la pression s'abaisse (Exp. du 13 mars 1929. TRACÉ I). Il suffit de sectionner les vagues au cou pour voir aussitôt la tension s'élever dans des proportions considérables (Exp. du 2 mai 1927. 17 h. 10. TRACÉ II).

2° Quelquefois, le ralentissement du cœur n'est pas très accentué; cependant la pression tombe. Dans ces cas, le cœur est fortement arythmique et la mort imminente. Le muscle cardiaque faiblit, et malgré la constriction vasculaire dont nous établissons plus loin l'existence, la pression s'abaisse notablement (Exp. du 4 avril 1929, 18 h. 07. TRACÉ VIII).

3° Il peut enfin se présenter une autre éventua-

lité : le ralentissement cardiaque est net, mais peu marqué; la pression monte notablement en raison de l'effet vasoconstricteur du produit (Exp. du 5 avril 1927, 18 h. 35. TRACÉ IX).

Action vasculaire

Si l'accord règne au sujet des effets presseurs de l'adonidine, les opinions diffèrent en ce qui concerne l'action vasculaire de ce produit. Examinons dès maintenant cette action, dont la connaissance est essentielle pour l'étude du mécanisme de production de l'hypertension adonidique.

Pour HUCHARD, l'adonidine est sans effet sur les vaisseaux qu'elle ne resserre ni dilate. HENRIJEAN et HONORÉ lui accordent au contraire des propriétés constrictives, mais seulement à un stade avancé de l'intoxication, lorsque le pouls devient irrégulier. Les mêmes auteurs ont observé une constriction précoce du rein, se produisant immédiatement après l'injection du produit; ils l'attribuent à une action réflexe ayant pour point de départ l'endocardie que le glucoside irriterait fortement.

HENRIJEAN et HONORÉ n'indiquent pas le mécanisme de la vasoconstriction, qui se produit au niveau du rein à une période avancée de l'intoxication. Ils signalent que cette vaso-constriction est suffisamment intense « pour que l'adrénaline produise une forte hausse de pression sans que le tracé rénal, qui est devenu horizontal, subisse la moindre modification ». Pour LASSALLE, l'action vasomotrice est très effacée et résulte de « l'irritation de l'endothélium vasculaire par la substance injectée ».

HARE et BIAU expliquent, au contraire, l'hypertension par une stimulation directe des centres vasomoteurs.

Enfin, L. et F. MERCIER, en injectant chez le Chien deux glucosides qu'ils ont extraits de l'*Adonis vernalis*, ont observé une constriction rénale plus ou moins accusée, dont ils ne précisent pas le mécanisme.

Nous rapportons ici le résultat d'expériences exécutées par MM. HERMANN et J. MALMÉJAC, en vue d'éclairer ce point de la pharmacodynamie de l'adonidine.

Toutes ces expériences ont été faites sur le Chien chloralosé. Un rein est préparé par voie lombaire; on inscrit ses changements de volume au moyen de l'oncographe de HALLION et COMTE. Dans quelques cas, c'est le volume de la rate qui est enregistré au moyen de l'oncographe de TOURNADE. Le bout cardiaque d'une carotide sectionnée est relié à un manomètre à mercure.

La quantité convenable de la solution d'adonidine au millième est diluée dans 10 cc. de sérum physiologique, et injectée lentement, en général, dans la veine saphène, quelquefois dans la jugulaire.

Avec des doses faibles, le volume du rein augmente et la courbe oncographique suit passivement les ondulations de la pression artérielle (Exp. du 5 avril 1927, 18 h. 03. TRACÉ V).

Avec des doses moyennes, le rein se resserre au bout de 10 à 20 secondes, puis il se produit une augmentation de volume de l'organe, d'apparition plus ou moins précoce et de durée variable suivant la dose utilisée. Le tracé IX est un exemple ty-

pique de ces variations de volume. Il en est de même pour l'oncogramme du rein intact qui figure sur le tracé X de l'expérience du 5 avril 1929 (1).

Avec des doses fortes, la constriction rénale est intense et prolongée. Le tracé II emprunté à l'expérience du 2 mai 1927, donne un exemple de cette constriction.

Expérience du 2 mai 1927.

Chien ♂ 6 kgs 500 ; chloralosé à 15 h.

Préparation d'une carotide ; des deux vagues au cou ; du rein gauche par voie lombaire. Ce rein est mis en place dans l'oncographe de HALLION et COMTE.

A 16 h. 20, *on injecte dans la veine jugulaire 1 mg. 5 d'adonidine (solution stérilisée) dans 10 cc. de sérum*. Ralentissement cardiaque ; légère augmentation de pression ; *diminution primitive du volume du rein, faisant rapidement place à une augmentation*. Ralentissement et augmentation d'amplitude des mouvements respiratoires.

A 17 h. 10, la pression artérielle est de 10 à 12 cm. Hg. Le pouls de chien est très accentué. *On injecte à nouveau 1 mg. 5 d'adonidine en solution stérilisée*. Ralentissement cardiaque très marqué entraînant une chute importante de pression. Dans le même temps, *le rein diminue de volume* ; 3 minutes après la fin de l'injection, le cœur s'accélère, la pression se relève, atteint puis dépasse légèrement son niveau initial. Le volume du rein augmente un peu, *mais la courbe oncographique reste à un niveau très inférieur à celui qu'elle occupait avant l'injection*. Les vaisseaux du rein sont donc contractés.

17 h. 21. La pression artérielle ayant de nouveau subi une chute importante en raison du ralentissement cardiaque intense, *on sectionne simultanément les deux va-*

(1) On trouvera le protocole résumé de ces expériences aux pages 128 et 129.

gues. La pression passe brusquement de 0 à 12 puis à 20 cm. Hg. *Le rein reste diminué de volume ; son état de constriction est évident* (TRACÉ II).

18 h. *On injecte à l'animal 2 mg. d'adonidine en solution stérilisée.* La dose totale injectée est de 5 mg. soit 0,76 mg. par kg. L'animal meurt en deux minutes par syncope cardiaque (1). *Le rein est intensément contracté.*

La rate présente également des changements de volume dans les instants qui suivent l'injection de doses moyennes ou fortes d'adonidine : elle se resserre au bout de 15 à 20 secondes, et demeure longuement contractée : cette constriction survit, en général, à celle du rein. Le tracé I de l'expérience du 13 mars 1929 montre la spléno-contraction intense déterminée par une dose toxique du produit.

*
**

L'action vaso-constrictive de l'adonidine, utilisée aux doses fortes ou moyennes est donc indéniable; reste à en préciser le mécanisme.

Un premier point est à éclaircir : la vaso-constriction adonidique est-elle d'origine centrale ou périphérique ? Nécessite-t-elle, pour se produire,

(1) La mort rapide constatée dans cette fin d'expérience s'explique par le rôle défavorable qu'exerce la vaso-contriction sur l'intoxication par les médicaments cardiaques. C'est HENRIJEAN qui, le premier, a signalé cette influence néfaste du resserrement vasculaire : « La paralysie des vagues qui empêche l'action ralentissante du tonus de se faire sentir met le cœur en mauvaise situation pour résister à l'effort qu'exige la vaso-contriction toxique ». Dans le cas présent, les deux vagues sont sectionnés, ce qui a manifestement hâté la mort, par le mécanisme indiqué par HENRIJEAN.

l'intégrité des relations du rein, avec les centres médullo-encéphaliques.

MM. HERMANN et MALMEJAC ont répondu à cette question en examinant les modifications de volume qu'apporte au rein énervé, l'injection d'une dose moyenne d'adonidine (1). Pour être certain qu'aucun filet nerveux ne reste indemne, un rein est « exporté au cou » où on assure son irrigation en raccordant ses vaisseaux avec les bouts cardiaques de la carotide et de la jugulaire. L'opération couramment pratiquée dans le laboratoire du professeur TOURNADE, ne présente en elle-même aucune difficulté; elle doit être exécutée rapidement pour réduire au minimum la durée de l'anémie imposée, au rein enervé, pendant son transport au cou. Trois ou quatre minutes, au plus, doivent s'écouler entre le moment de la ligature des artère et veine rénales à leur abouchement aortique ou cave, et celui où l'on rétablit l'irrigation dans le circuit carotide-jugulaire.

Par ce procédé, on constate que le rein énervé diminue de volume, au bout de quinze à vingt secondes, tout comme le rein à innervation intacte (Exp. du 5 avril 1929. TRACÉ X). Il est donc certain que la vaso-constriction rénale que détermine l'adonidine relève d'une action périphérique.

Éliminons tout de suite l'intervention d'un mécanisme adrénalinique. Étant donné les délais d'apparition et les caractères que présentent parfois les variations de pression, on peut, en effet, sup-

(1) H. HERMANN et J. MALMÉJAC. — Sur les effets contracteurs et dilatateurs rénaux de l'adonidine et leurs mécanismes. *C. R. Soc. Biol.* 1929, *CI*, 101.

poser que l'adonidine est un excitant de l'adrénalino-sécrétion et que c'est l'hyperadrénalinémie qu'elle provoque qui détermine la constriction vasculaire de l'organe énervé. Il n'en est rien. L'examen des tracés permet de relever diverses particularités qui sont défavorables à cette hypothèse; nous n'y insistons pas, car voici qui entraîne la conviction : ainsi que l'ont montré MM. HERMANN et MALMÉJAC, au moyen de la technique d'anastomose surrenalo-jugulaire, l'adonidine ne jouit d'aucun pouvoir adrénalino-sécrétoire.

L'adonidine agit donc directement à la périphérie pour susciter la vaso-constriction. Est-ce par action sur les éléments nerveux périphériques ou sur la fibre musculaire elle-même ? Il n'est pas actuellement possible de préciser ce dernier point.

L'adonidine exerce-t-elle sur les centres vaso-moteurs une influence et quelle est-elle ? C'est à cette question qu'il convient maintenant de répondre. Les constatations expérimentales, que nous venons de rapporter, ne démontrent pas, en effet, que les centres vaso-moteurs bulbo-médullaires ne participent point à la vaso-constriction adonidique : elles établissent seulement, mais avec certitude, l'existence d'une action périphérique.

Diverses observations recueillies au cours de ces dernières années incitaient à rechercher la preuve de cette action centrale. On remarquera sur le tracé X de l'expérience du 5 avril 1929, que le rein énervé, par exportation au cou, reste plus longuement contracté que le rein à innervation intacte : ce dernier augmente précocement de volume, comme si quelque action surajoutée venait abrégier son resserrement. De plus, avec des doses moyennes mais répétées d'adonidine, il se produit parfois une di-

latation franche du rein intact, alors que le rein énérvé diminue de volume, en suivant passivement la chute de pression que détermine les effets du produit, rendus toxiques par accumulation.

Ces faits sont en faveur d'une intervention des centres nerveux dans la production des phénomènes de dilatation. Les expériences que nous allons rapporter en démontrent la réalité. Le dispositif expérimental est le suivant :

Un rein d'un chien A est irrigué, selon la technique de TOURNADE et CHABROL, par un congénère B, de telle sorte que cet organe n'est plus relié à son propriétaire que par ses nerfs (1). On inscrit la pression artérielle des deux animaux et l'onco-gramme du rein irrigué de A. Puis, on injecte de l'adonidine à ce dernier. Tous les changements de volume du rein de A, *irrigué sous pression constante par B*, résultent de la seule intervention du système nerveux central de A : ils traduisent les modifications de l'activité des centres, que détermine l'injection d'adonidine, à l'exclusion de tout effet périphérique.

Or, lorsqu'on injecte des doses moyennes d'adonidine à A, son rein irrigué par B se dilate.

EXPÉRIENCE DU 15 AVRIL 1929 :

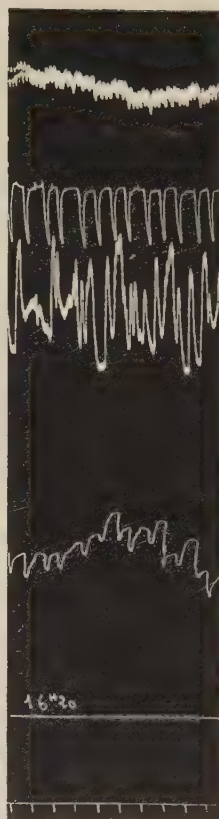
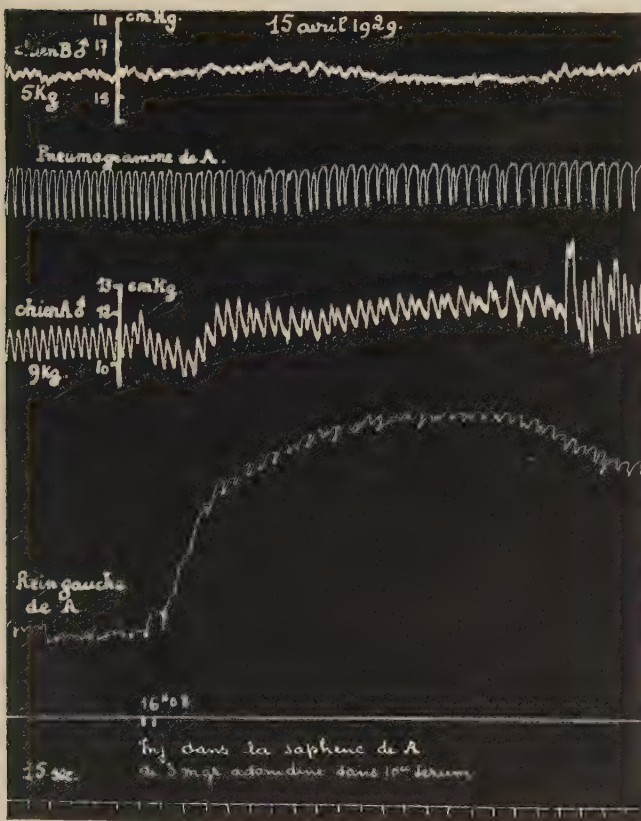
Chien A. 9 kg. Chloralosé à 13 h. 30.

Chien B. 5 kg. Chloralosé à 13 h. 45.

Préparation des vaisseaux du cou chez A et B et de l'artère fémorale gauche chez A. Mise à nu du rein gauche de A, par voie lombaire. —

(1) On trouvera la description de la technique utilisée *in* : SAVA TADITCH. — Rôle du nerf vague dans l'innervation vaso-motrice du rein. *Thèse Médecine Alger* 1924. p. 59 et suivantes.

Tracé VI



15 h. on anastomose les extrémités distales des artère et veine du rein gauche de A, respectivement avec les bouts cardiaques de la carotide et de la jugulaire gauche de B. L'opération est rapidement menée, tout en ménageant avec soin les nerfs du pédicule. Le rein est ensuite placé dans un oncographe.

On inscrit simultanément la pression fémorale de A et carotidienne de B ; le pneumogramme et l'oncogramme du rein gauche de A irrigué par B.

De 15 h. 07 à 16 h. 08, on effectue sur les deux animaux diverses agressions sans rapports avec l'expérience actuelle. (Excitation du nerf de HÉRING, du laryngé supérieur, etc.). A 16 h. 08 *on injecte dans la saphène de A 3 mgr. d'adonidine dilués dans 10 cc de sérum physiologique*. La pression de B n'est pas modifiée. La respiration de A se ralentit. Quant à la pression carotidienne de A, elle faiblit légèrement au début, puis augmente ensuite de 1 cm. environ. *Le rein gauche de A, irrigué sous pression constante par B, se dilate franchement et fortement au bout de quelques secondes, aussi bien pendant la phase de dépression que pendant celle d'élévation modérée de la pression artérielle de A.*

Au bout de quelques minutes, les oscillations cardiaques du tracé de pression de B, déjà affaiblies, cessent de s'inscrire, par suite de la formation d'un caillot dans la canule carotidienne. On arrête alors le cylindre enregistreur, et on chasse rapidement le caillot, puis à 16 h. 20, on continue l'inscription. La pression de B n'est pas modifiée ; les oscillations cardiaques s'inscrivent avec une amplitude augmentée. Sur le tracé de pression de A, on relève de l'arythmie cardiaque. Le volume du rein est redevenu normal (TRACÉ VI).

L'expérience du 17 avril 1929 est tout aussi démonstrative.

EXPÉRIENCE DU 17 AVRIL 1929.

Chien A. 8 kg. Chloralosé ;

Chien B. 6 kg. Chloralosé.

Mêmes préparations que dans l'expérience du 15 mai. On prépare également le rein droit de A, dont on respecte avec soin l'innervation.

On inscrit simultanément : la pression fémorale de B ; la pression fémorale de A ; le volume du rein gauche de A irrigué par B ; le volume du rein droit, normalement innervé de A.

17 h. 55. *On injecte dans la saphène de A 2 mgr. 5 d'adonidine en solution dans 10 cc. de sérum physiologique.*

La pression de B reste constante ; celle de A s'élève de 2 ou 3 cm, tandis que les oscillations de deuxième ordre augmentent d'amplitude.

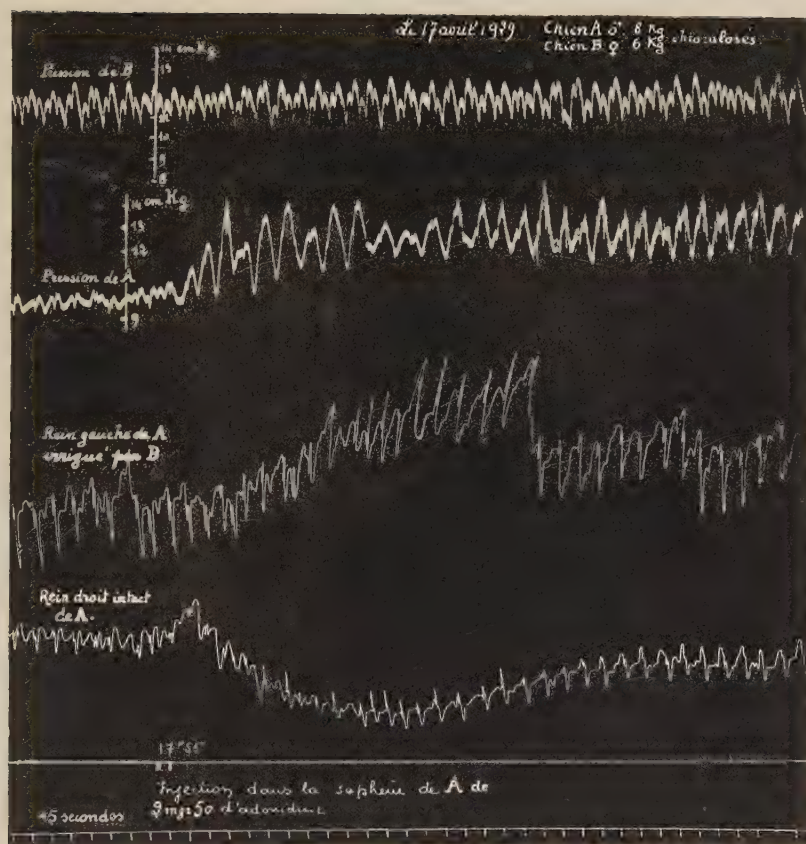
Le rein gauche de A, irrigué par B, augmente de volume au bout de 20 secondes ; le rein droit intact, après s'être légèrement dilaté, se contracte nettement et pour peu de temps (TRACÉ VII).

Il est curieux de constater que l'action d'un même agent sur la circulation rénale est tout à fait différente selon qu'elle s'exerce à la périphérie (sur le rein énervé) ou sur les centres (rein irrigué). Notons en passant que ce contraste est en opposition avec la loi défendue par DE CYON d'après laquelle l'action qu'exerce un poison sur un même système est toujours la même que le lieu d'attaque soit central ou périphérique (1).

Est-il possible de préciser davantage le méca-

(1) C'est à propos des nerfs du cœur que E. DE CYON a formulé cette loi (Beiträge zur Physiologie der Schilddrüse und des Herzens. — *Archiv für die gesammte Physiologie* 1898. LXX 126). Voici les termes exacts qu'il emploie : « Stoffe und Agentien, die in Organismus normal vollkommen, welche die im Hirn liegenden Enden der Herznerven zu erregen oder zu hemmen vermögen, wirken in identischer Weise auch auf die im Herzen selbst befindlichen Enden dieser Nerven ». Il ajoute, quelques lignes plus loin, qu'il est très vraisemblable que cette loi s'applique aux centres des nerfs vaso-moteurs.

Tracé VII



nisme de cette dilatation rénale ? Voici ce que nous pouvons dire à ce sujet.

L'adonidine est un agent hypertenseur ; la vasodilatation du rein irrigué serait-elle un effet indirect de l'hypertension ? Nous ne le pensons pas, car l'augmentation de pression dans les deux expériences que nous rapportons est insignifiante, et très inférieure à celle qu'il faut provoquer pour observer, sur le même test, une vasodilatation aussi nette. De plus dans l'expérience du 15 avril 1929 (TRACÉ VI), on remarque que la dilatation du rein irrigué se produit dans la période même où la pression s'abaisse.

L'adonidine agirait-elle directement sur les centres ? C'est probable. Sans doute faudrait-il démontrer que ce produit n'irrite pas les nerfs vaso-sensibles (aortiques ou carotidiens par ex.) et ne déclenche pas, par cette voie, un réflexe dépresseur.. Nous avons déjà fait allusion à cet aspect de la question à propos de l'effet cardio-moteur de l'adonidine. Ici non plus, nous ne concluons pas, nous bornant à indiquer que quelques expériences réalisées au Laboratoire de Physiologie, nous incitent à douter de l'excitation chimique des nerfs vaso-sensibles par l'adonidine et à admettre, jusqu'à plus ample informé, que celle-ci agit directement sur les centres.

Mais quels centres ? Vaso-constricteurs, pour les parésier ? vaso-dilatateurs, pour les exciter ? Nous posons seulement la question qu'il nous paraît difficile de résoudre.

Mécanisme de l'hypertension que développe l'Adonidine

De tout ce qui précède, nous pouvons conclure que l'adonidine, aux doses faibles, doit son léger effet presseur à son action cardiotonique, car, à ces doses, ses effets vasculaires sont très effacés; aux doses moyennes et fortes, l'hypertension qu'elle détermine, malgré le ralentissement cardiaque coexistant, relève à la fois de son action cardiaque inotrope positive, et de son effet vaso-constricteur périphérique.

Remarquons enfin, qu'avec des doses faibles d'adonidine, le rein augmente de volume, tandis qu'avec des doses moyennes, il se contracte primitivement; dans ce dernier cas, il ne tarde cependant pas à se dilater, lorsque, survivant à l'effet constricteur périphérique, l'action dilatatrice centrale devient à son tour prépondérante, et trouve les appareils neuro-musculaires aptes à lui obéir. Avec les doses fortes, le rein reste contracté jusqu'à la mort de l'animal par syncope cardiaque. Ces faits sont à retenir pour l'étude du mécanisme des propriétés diurétiques de *l'Adonis vernalis*.

Action de la respiration

Elle est évidente, mais variable suivant la dose. GUIRLET, et après lui BIAU, HENNETON, LASSALLE, signalent que l'adonidine à dose moyenne, ralentit les mouvements respiratoires, dont elle augmente l'amplitude. L. et F. MERCIER ont également observé cet effet avec l'adonivernoside.

D'après LASSALLE, les doses fortes d'adonidine détermineraient de l'apnée inspiratoire ; MM. MERCIER, chez les chiens fortement chloralosanés ont aussi observé l'arrêt des mouvements d'expansion thoracique, après l'injection de doses toxiques d'adonivernoside.

Cependant HENRIJEAN et HONORÉ n'ont trouvé à l'adonidine Merk aucune action sur la respiration.

Avec l'adonidine Poulenc nous avons observé que les doses moyennes ralentissaient et exagéraient l'ampleur des mouvements respiratoires. Avec de fortes doses, nous avons fréquemment obtenu un arrêt en expiration, précédé ou non d'une courte phase de respiration rapide et superficielle. (TRACÉ VIII).

A plusieurs reprises, avec des doses subtoxiques, c'est une respiration périodique qui s'est manifestée. Dans un seul cas, où la ventilation pulmonaire était assurée par des groupes irréguliers d'inspirations, l'injection d'une quantité moyenne d'adonidine a régularisé le rythme, tout en ralentissant sa fréquence.

Nous avons déjà indiqué que l'apnée occasionnée par l'injection d'adonidine n'est pas la cause productrice de la mort. Nous n'y revenons pas ici.

Pour L. et F. MERCIER les effets respiratoires de l'adonivernoside résultent : 1° d'une excitation directe du centre respiratoire qui explique l'augmentation de l'amplitude ; 2° d'une excitation réflexe du centre pneumogastrique, déterminée par l'hypertension, celle-ci produisant une bradypnée réflexe par un mécanisme analogue à celui qui produit l'apnée adrénalinique ; 3° d'une action dépressive sur le système nerveux central.

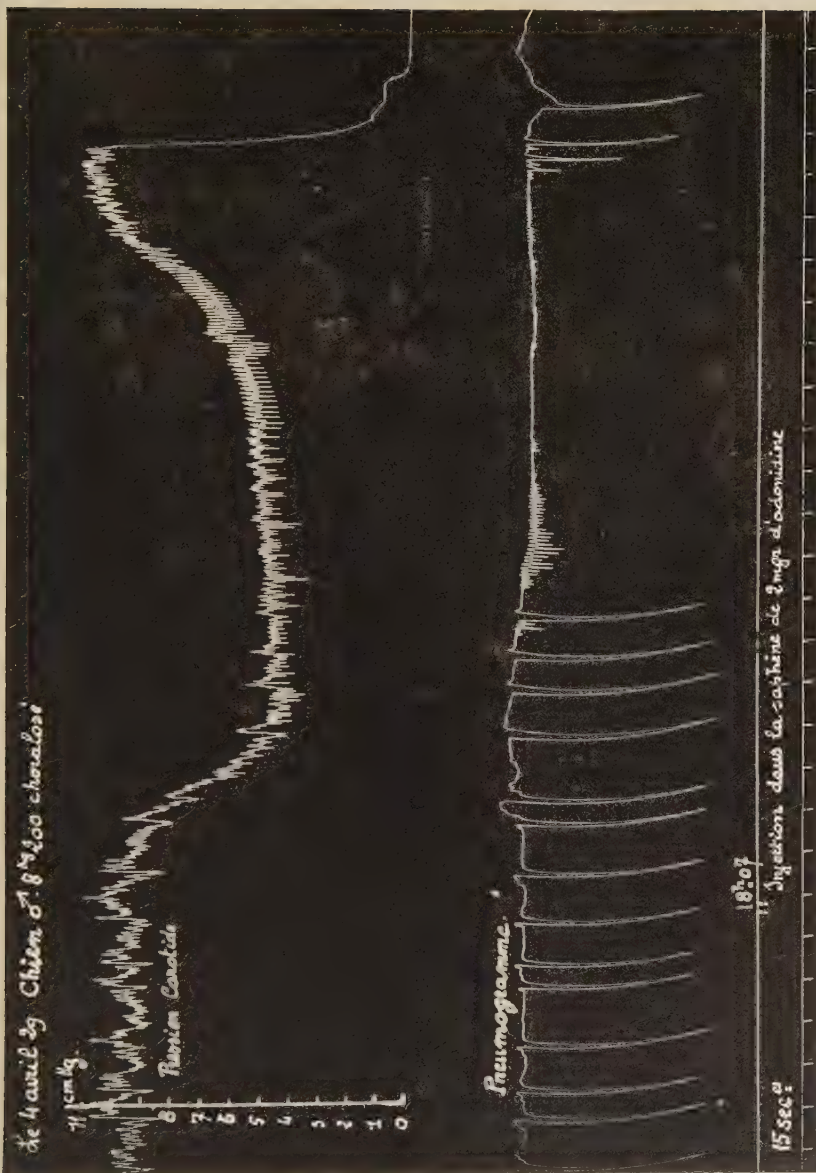
Remarquons que, sur le tracé VIII, l'apnée occasionnée par une dose toxique d'adonidine se produit, non seulement en l'absence de toute hypertension mais qui plus est, alors que la pression est notablement abaissée. D'autre part, nombreux sont les cas où, malgré une élévation marquée de la pression, le ralentissement du rythme respiratoire est à peine indiqué. Il nous semble que l'hypertension ne joue aucun rôle dans la production des modifications respiratoires, et il est vraisemblable qu'ici également le glucoside de l'*Adonis vernalis* exerce directement son action sur les centres.

Quoiqu'il en soit, il est très intéressant de remarquer qu'avec des doses moyennes, les mouvements d'expansion thoracique s'amplifient et se ralentissent : il n'est pas douteux que, dans les cas de dyspnée asystolique, cet effet se surajoute aux actions cardiovasculaires qu'exerce le produit, pour régulariser la respiration pulmonaire et rétablir une hématoïse suffisante.

Action sur la diurèse

L'influence exercée par l'adonidine sur la sécrétion urinaire est de toutes les actions pharmacodynamiques de ce produit celle qui est la plus controversée. Tous les observateurs sont unanimes à reconnaître que chez le malade atteint d'insuffisance cardiaque l'administration *per os* ou l'injection intraveineuse d'adonidine relève la diurèse et fait fondre les œdèmes. Mais il n'en va pas de même pour les expérimentateurs qui sont d'avis

Tracé VIII



Le rythme respiratoire déjà ralenti par des injections antérieures d'adonidine est profondément modifié par l'introduction de 2 mgr. d'adonidine dans le sang (dose mortelle totale 7 mgr. 5). Remarquer que l'apnée expiratoire et le ralentissement cardiaque se produisent au cours de l'hypotension, et que les mouvements respiratoires réapparaissent peu de temps avant la mort du cœur.

partagés en ce qui concerne l'action sur l'élimination urinaire du glucoside de l'*Adonis vernalis*. Encore convient-il d'ajouter que, parmi ceux qui lui reconnaissent des propriétés diurétiques, l'accord n'est pas fait sur le mécanisme de cette action, non plus d'ailleurs que sur celui de l'heureux effet thérapeutique indiqué ci-dessus.

Si pour les uns, tels que GUIRLET, BIAU, HENNETON, HENRIJEAN et HONORÉ, l'adonidine n'augmente aucunement la diurèse chez l'animal sain, pour d'autres, cette action est évidente (LIEBREICH, CHEVALIER, SCHMIDT, etc...). En ce qui concerne le mode d'action du produit chez le sujet sain ou asystolique, c'est tantôt un mécanisme indirect, uniquement cardio-vasculaire que l'on invoque pour expliquer l'action diurétique (GUIRLET, LEMOINE, MAYET, HARVIER et SCHEDROWISKY, etc.) tantôt une action directe sur l'épithélium rénal (CHEVALIER, ARNAUT, d'AUBARÈDE), tantôt enfin ces deux mécanismes associés (HENNETON). L. et F. MERCIER examinant l'action exercée par chacun des deux glucosides qu'ils ont extraits de l'*Adonis vernalis*, concluent de leurs expériences faites chez le Chien que l'« adonivernoside » peut être dans une certaine mesure considéré comme un diurétique à action directe, alors que l'« adonidoside » ne possède ce pouvoir que d'une façon inconstante et par mécanisme vraisemblablement indirect.

Neus rapportons ici les résultats de nombreuses expériences exécutées au Laboratoire de Physiologie par MM. HERMANN et JOURDAN. Il ne nous paraît pas superflu, en raison de l'importance des

conclusions que l'on peut en tirer, de décrire en détail la technique utilisée par ces auteurs (1).

Toutes les expériences ont été faites sur le Chien chloralosé. Après mise à nu d'une carotide et introduction dans cette artère d'une canule de FRANÇOIS-FRANCK que l'on relie à un manomètre inscripteur, on découvre rapidement un rein par voie lombaire et on le place dans un oncographe de HALLION et COMTE. Une canule est introduite dans l'uretère correspondant, que l'on met en relation avec un rhéographe. On inscrit simultanément la pression artérielle, le volume du rein, l'écoulement des gouttes d'urine et le temps par intervalle de quinze secondes.

La technique est, on le voit, des plus simples et les traumatismes réduits au minimum. Les seules précautions à prendre consistent à ne pas tirer le pédicule rénal, afin de ne pas élonger les filets nerveux qu'il contient, et à introduire la canule dans l'uretère avec le minimum de délabrements pour éviter la prolongation exagérée de réflexes uretéro-rénaux qui, comme l'on sait, arrêtent et quelquefois très longtemps, la sécrétion urinaire. Il convient, de plus, d'attendre que l'écoulement des gouttes d'urine soit devenu constant pour un temps donné, avant d'entreprendre toute expérience. Une demi-heure suffit, en général, pour atteindre ce résultat. Les injections intra-veineuses sont poussées lentement dans la saphène ou dans la jugulaire. La solution d'adonidine em-

(1) H. HERMANN et F. JOURDAN. — De l'existence des effets diurétiques de l'adonidine et de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*. *C. R. Soc. Biol.* 1929, CI, 103.

ployée est à 1 pour 1.000 ; on en dilue le nombre convenable de centimètres cubes dans 10 cc. de sérum physiologique, ceci uniquement afin de pouvoir pratiquer l'injection sans brusquerie.

Voici les résultats de ce groupe de 9 expériences : *Avec de petites doses d'adonidine* (0,1 à 0,2 mg. par kg.) la diurèse n'est pas modifiée.

Avec des doses moyennes (0,25 à 5 mg. par kg.) l'écoulement des gouttes d'urine est primitivement diminué (TRACÉ V) quelquefois totalement supprimé. Cette phase de réduction de la sécrétion dure en moyenne 3 ou 4 minutes. Elle est suivie d'une augmentation marquée du débit urinaire (TRACÉ IX). Cette phase dure de 30 à 40 minutes, délai au bout duquel le nombre des gouttes d'urine qui s'écoulent, en 5 minutes par exemple, revient progressivement à sa valeur normale.

L'exagération de la sécrétion urinaire n'est pas toujours manifeste; dans trois cas elle ne s'est montrée que très faible. Dans un autre cas où le rein était anurique depuis plus d'une heure, la diurèse s'est rétablie abondante, quelques minutes après l'injection.

Avec des doses toxiques (à partir de 0,6 mgr. injectés en une fois), la sécrétion urinaire s'arrête au bout de 30 à 40 secondes. Si la dose injectée n'est pas mortelle, l'état d'anurie persiste longtemps et se dissipe avec une extrême lenteur.

Il est une notion qui se dégage avec netteté de ces expériences, c'est celle de l'importance de la dose. Non seulement, comme nous venons de l'indiquer, les effets varient suivant la quantité d'adonidine injectée, mais ils peuvent être différents, pour une même dose chez deux animaux de même poids. Il est incontestable qu'il y a des susceptibi-

lités individuelles et il convient, pour mettre en évidence l'effet diurétique de l'adonidine, de procéder par tâtonnement. Dans plusieurs expériences suivies d'échec, MM. HEPMANN et JOURDAN se sont rendus compte qu'il était extrêmement facile de rester en-dessous de la dose utile, puis de passer brusquement à une dose trop élevée, supprimant toute diurèse. Dans quelques cas heureux, ils ont, au contraire, rapidement trouvé la dose diurétique, ainsi que le montrent de toute évidence, les tracés V et IX de l'expérience du 5 avril 1927, qui est particulièrement instructive à ce sujet.

EXPÉRIENCE DU 5 AVRIL 1927.

Chien 5 kg., chloralosé à 15 h. (50 cc. de la solution de chloralose à 0,8 % dans du sérum physiologique).

Préparation d'une carotide et d'une jugulaire. Mise à nu par voie lombaire du rein gauche. Introduction d'une canule dans l'uretère gauche. Oncographie rénale ; rhéographie urinaire; et tracé de pression.

L'animal reste longtemps anurique; on attend patiemment que le nombre des gouttes d'urine qui s'écoulent en 5 minutes soit constant. Ce résultat est atteint à 17 h. 45 (22 à 23 gouttes par 5 minutes).

A 18 h. 03. *On injecte dans la jugulaire 1, 5 mg. d'adonidine dilué dans 10 cc. de sérum physiologique.*

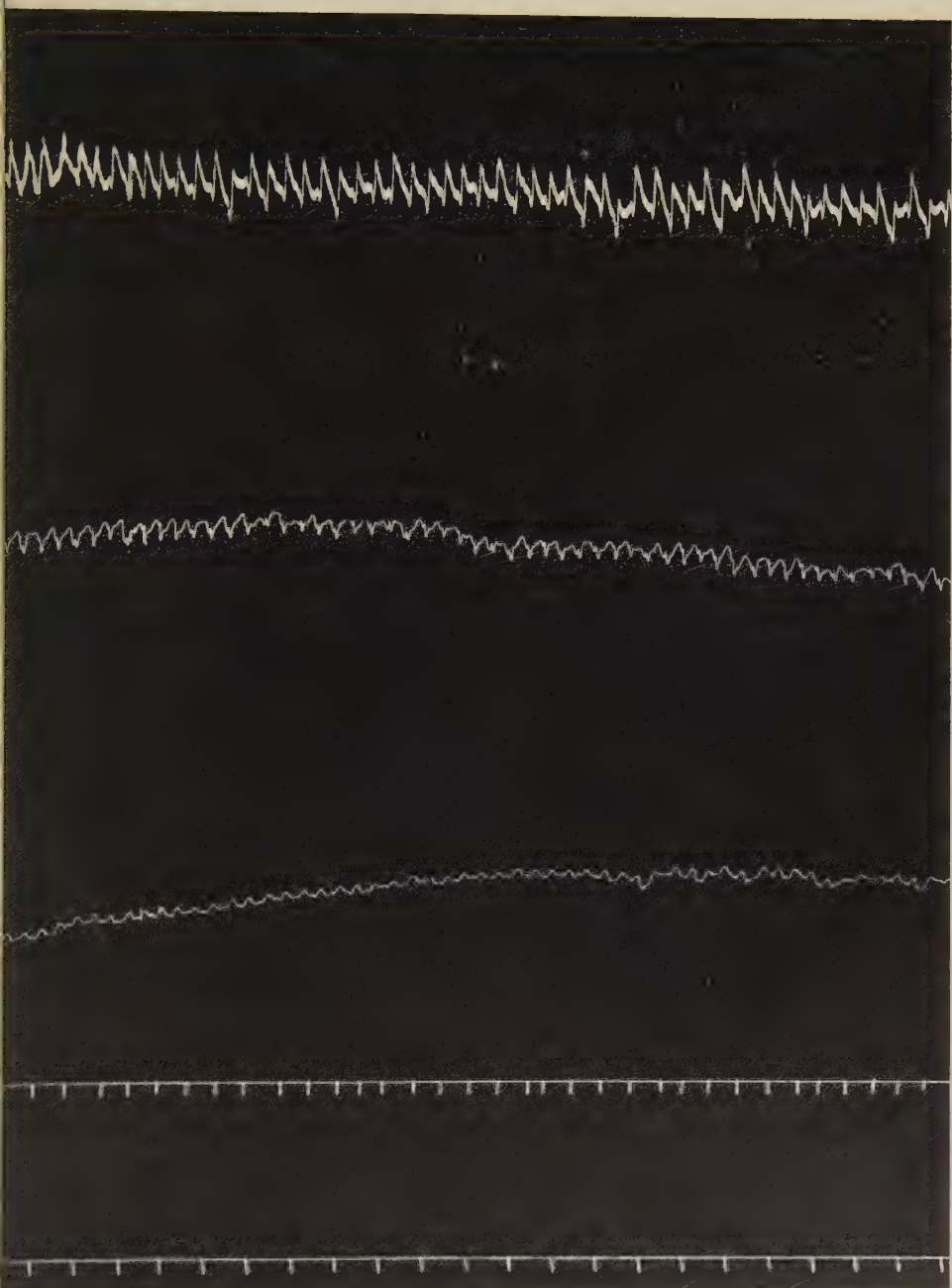
La pression s'élève; le volume du rein semble suivre passivement la pression. Dans les 5 minutes qui suivent l'injection, il tombe 14 gouttes d'urine; dans les périodes de 5 minutes suivantes: 21, 25, 26 gouttes d'urine (TRACÉ V).

De 18 h. 30 à 18 h. 35. Il s'écoule 28 gouttes d'urine.

De 18 h. 40 à 18 h. 45, le débit de l'urine primitivement ralenti s'accélère, alors que le rein se dilate nettement. De 18 h. 42 à 18 h. 47, il est tombé 81 gouttes d'urine (tracé IX).

19h. 05. La pression artérielle est de 18 cm. Hg. Le rein est toujours dilaté. Pour éliminer le retentissement des mouvements respiratoires profonds et irréguliers, on ins-

Tracé X



le protocole de cette expérience est *in extenso* dans le texte

titue la respiration artificielle. De 19 h. 05 à 19 h. 10, il s'écoule 52 gouttes; de 19 h. 10 à 19 h. 15, 40 gouttes; à 19 h. 30 le nombre des gouttes tombées dans les 5 dernières minutes est de 27.

Cette expérience et les tracés qui l'accompagnent ne nécessitent pas de longs commentaires. La dose de 0,3 mgr. par kg. n'a pas augmenté la diurèse; au contraire, l'injection d'une nouvelle dose d'adonidine (0,4 mgr. par kg. soit au total 0,7 en deux fois à l'intervalle d'une demi-heure) a augmenté considérablement la diurèse : quatre fois au bout de 12 minutes ; deux fois au bout de quarante minutes.

C'est là un cas très démonstratif, que les autres n'égaleront pas. Cependant, ainsi qu'on va le voir, l'exagération de la diurèse que détermine l'injection intraveineuse d'adonidine chez le Chien est observable dans des conditions expérimentales très différentes, ce qui ne laisse aucun doute sur sa réalité.

Pour examiner si le système nerveux central jouait un rôle dans l'exagération de la sécrétion urinaire, MM. HERMANN et JOURDAN ont recherché les variations de la diurèse sur le rein énervé. Pour ce faire, ils ont utilisé la technique que nous avons déjà décrite à propos des actions vasculaires de l'adonidine. Voici le protocole de l'expérience du 15 avril 1929, dont les résultats sont particulièrement démonstratifs.

EXPÉRIENCE DU 5 AVRIL 1929.

Chien chloralosé à 13 h. 30.

Préparation des vaisseaux du cou et des deux reins par voie lombaire. Le rein gauche est laissé intact *in situ* et placé dans un oncographe de HALLION et COMTE. Le rein droit est transporté au cou où il est intercalé

dans le circuit carotide-jugulaire, par anastomose de l'artère rénale avec le bout cardiaque de la carotide et de la veine rénale avec le bout cardiaque de la jugulaire. Une canule est placée dans l'uretère de ce rein qui est, à son tour, disposé dans un oncographe.

Tracé de la pression carotidienne; oncogramme des deux reins; rhéographie urinaire.

Dans les instants qui suivent le rétablissement de l'irrigation du rein droit, il ne s'écoule aucune goutte d'urine par la canule urétérale. Au bout d'une demi-heure, l'écoulement se rétablit, s'accélère progressivement, puis, vers 16 h. 30 atteint un débit constant. L'urine recueillie est claire; elle ne contient pas de sucre, mais un peu d'albumine.

17 heures. La pression carotidienne oscille entre 13 et 14 cm. Hg. *Il s'écoule 22 gouttes d'urine en 5 minutes.*

On injecte alors dans la saphène 5 mg. d'adonidine, soit 5 cc. de la solution au millième dilués dans 5 cc. de sérum physiologique. La pression artérielle s'élève aussitôt de 13-14 cm. Hg. à 16,5-17,5 cm. Hg. On ne note aucun ralentissement respiratoire. Le rein gauche intact diminue de volume au bout de 30 secondes; le resserrement dure peu, une minute environ, et fait place à une dilatation marquée de l'organe.

Le rein droit, exporté au cou, se contracte au même moment que le rein gauche, mais son resserrement dure plus longtemps que celui du rein *in situ* (environ 5 minutes). L'organe augmente ensuite de volume.

L'écoulement des gouttes d'urine, après s'être ralenti s'accélère nettement. De 17 h. 10 à 17 h. 15, il tombe 32 gouttes d'urine (tracé X).

17. h. 45. La pression artérielle a de nouveau atteint son niveau initial. Le volume du rein gauche est devenu ce qu'il était avant l'injection; celui du rein exporté au cou est légèrement diminué par rapport à ce qu'il était avant l'agression. De 17 h. 45 à 17 h. 55 il s'est écoulé 24 gouttes d'urine (tracé X suite).

18 h. *On injecte dans la veine saphène 5 mgr. d'adonidine.* La pression s'élève de 16 à 22 cm. Hg. Les deux reins subissent une diminution de volume, intense et si-

multanée. Le cœur devient arythmique ; les mouvements respiratoires sont rares et profonds. L'écoulement urinaire est complètement tari.

18 h. 10. Une nouvelle injection d'adonidine détermine la mort de l'animal, par syncope cardiaque. Les reins, demeurés contractés depuis 18 heures, ne présentent aucun changement de volume. La sécrétion urinaire ne s'est pas rétablie. La respiration s'est encore ralentie ; elle persiste une minute après la chute brusque de la pression (respirations agoniques).

Après la mort du Chien, on vérifie que les appareils enregistreurs et inscripteurs du volume rénal sont bien étanches. A l'ouverture du thorax, le cœur est arrêté en diastole ; les oreillettes présentent quelques rares contractions.

L'effet diurétique des doses moyennes, de même que l'effet anurique des doses fortes s'observe donc aussi bien sur le rein intact que sur le rein énervé. Cette constatation permet d'éliminer toute intervention du système nerveux central dans la production des modifications du débit rénal. Mais elle ne tranche pas la question du mécanisme de l'action diurétique de l'adonidine ; le rein énervé est en effet soumis, comme le rein intact, à l'action directe du produit et aux variations circulatoires qu'engendrent ses effets cardio-vasculaires. Cependant, la comparaison des variations de la sécrétion et du volume du rein permettent d'apporter quelques précisions au problème.

Avec les doses moyennes, le ralentissement ou l'arrêt primitif de l'écoulement urinaire sont contemporains de la constriction rénale d'origine périphérique ; quant à l'accélération consécutive, elle débute avec un léger retard sur la période de dilatation secondaire et persiste au moins aussi longtemps qu'elle. Il n'est donc pas douteux que les

modifications de la diurèse sont intimement liées aux phénomènes vasculaires rénaux concomitants.

L'action diurétique de l'adonidine serait-elle donc uniquement indirecte ? Les quelques constatations suivantes nous incitent à faire des réserves à ce sujet.

Il arrive parfois qu'avec des doses très modérées d'adonidine le rein se dilate d'emblée, soit qu'il se laisse passivement distendre par la pression artérielle augmentée, soit qu'il obéisse aux ordres de vasodilatation qu'il reçoit des centres, ordres dont nous avons antérieurement démontré la réalité. Dans ces cas cependant, la diurèse se ralentit primitivement comme à l'ordinaire, pour augmenter ensuite modérément. De plus, dans quelques expériences, nous avons observé que l'écoulement urinaire demeurerait exagéré, alors que le régime circulatoire du rein semblait redevenu normal. Enfin, l'anurie provoquée par l'injection de doses fortes s'établit brusquement et persiste longtemps après la cessation de toute constriction, malgré une dilatation rénale plus ou moins marquée. Elle se prolonge même lorsque les conditions hémodynamiques se sont rétablies au voisinage de ce qu'elles étaient avant l'injection.

Les variations de la sécrétion urinaire ne dépendent donc pas d'une façon absolue des phénomènes circulatoires, et il nous semble que les faits que nous venons de rapporter sont en faveur d'une action directe de l'adonidine sur le rein.

En résumé, les doses moyennes de l'adonidine que nous avons utilisée exagèrent nettement la diurèse chez le Chien. Les doses fortes déterminent au contraire de l'anurie. Le mécanisme indirect de ces actions — le plus important sans doute —

semble ne pas être exclusif et il est vraisemblable que la drogue agit directement sur le rein pour en stimuler la sécrétion.

Nous compléterons ces conclusions dans le chapitre relatif aux actions pharmacodynamiques de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*.

Action sur l'appareil digestif et la musculature lisse

Les auteurs reconnaissent en général à l'*Adonis vernalis* une action peu marquée sur l'appareil digestif, et, en tout cas, moins intense que celle de la digitale. Ce n'est qu'à une phase très avancée de l'intoxication que l'on observe des vomissements et de la diarrhée. Toutes les expériences que nous rapportons dans notre travail ont été exécutées sur l'animal narcosé ; dans ces conditions, les vomissements sont exceptionnels ; par contre la défécation et la miction ne sont pas rares aux périodes ultimes de l'empoisonnement. Nous aurons à revenir ultérieurement sur ces faits à l'occasion des effets de l'injection intraveineuse d'extrait total d'*Adonis vernalis*, chez l'animal non narcosé.

Nous avons indiqué plus haut l'action contractive qu'exerce l'adonidine sur les muscles lisses vasculaires et trabéculaires de la rate. La musculature du tractus digestif est également atteinte par ce glucoside. D'après MM. MERCIER, les substances qu'ils ont extraites de l'*Adonis vernalis* exercent sur l'intestin isolé une action contracturante, d'intensité différente suivant le produit utilisé.

Les renseignements que nous avons recueillis à ce sujet sont imprécis : dans deux expériences exécutées chez le Chien, l'injection intraveineuse de doses moyennes d'adonidine a provoqué une courte phase d'inhibition des mouvements de l'intestin, suivie rapidement d'une période d'hypercinésie et d'augmentation du tonus des muscles lisses intestinaux. Ces constatations sont trop réduites pour autoriser une conclusion, et appellent d'autres recherches.

Signalons ici un fait qui n'est mentionné par aucun de nos devanciers : aux doses toxiques l'adonidine POULENC détermine de la *constriction pupillaire*. Le phénomène est particulièrement net chez la Grenouille (*Discoglossus pictus*). Cet effet myotique s'observe également sur l'œil énucléé de *Discoglossus* ; toutefois il n'est pas suffisamment intense pour résister à l'action mydriatique de l'adrénaline. Chez le Chien, la constriction pupillaire est moins aisée à constater que chez la Grenouille. On l'observe parfois avec netteté : sur le Tracé I de l'expérience du 13 mars 1929, nous avons mentionné l'apparition d'un myosis accentué, déterminé par l'injection d'une dose toxique d'emblée.

Action sur le sang

Nous avons recherché si l'Adonidine modifiait la coagulabilité, et si elle était douée d'un pouvoir hémolytique.

a) ACTION SUR LA COAGULATION DU SANG.

L'adonidine en solution au millième, injectée dans les veines du Chien à des doses faibles, moyennes, fortes, ou toxiques, ne modifie pas sensiblement le temps de coagulation totale du sang.

b) ACTION HÉMOLYTIQUE.

In vitro. — L'adonidine POULENC en solution isotonique, à des concentrations variant de 1/80 à 1/400 n'exerce aucune action sur les globules rouges du Chien. Il n'en est pas de même *in vivo*, ainsi que le montre l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE DU 11 JUIN 1927.

Chien 13 kgs. Chlorasé à 8 h. 45.

Préparation d'une carotide pour effectuer les prélèvements de sang et d'une jugulaire pour pratiquer les injections.

9 h. 50. Prise de sang témoin (5 cc.); coagulation totale en 7 minutes. Lorsque le caillot s'est rétracté, le sérum exsudé est légèrement opalescent, mais de coloration normale.

9 h. 58. Injection dans la jugulaire, de 1 mgr. d'adonidine dissous dans 3 cc. de sérum physiologique.

10 h. 02. Prélèvement de sang. Temps de coagulation totale : 8 minutes. Sérum exsudé du caillot identique au sérum précédent.

10 h. 05. Injection de 1 mgr. d'adonidine dans la jugulaire.

10 h. 09 Prélèvement de sang. Temps de coagulation totale : 9 minutes. Sérum exsudé normal.

10 h. 13. Injection de 1 mgr. d'adonidine.

10 h. 18. Prélèvement de sang. Temps de coagulation 6 minutes. Sérum légèrement teinté en rose.

10 h. 21, Injection de 1 mgr. d'adonidine.

10 h. 24 .Prélèvement de sang. Temps de coagulation : 7 minutes. Sérum teinté nettement en rose.

10 h. 27. Injection de 2 mgr. d'adonidine, soit, au total depuis 9 h. 58 : 6 mgr.

10 h. 32. Prélèvement de sang. Temps de coagulation : 10 minutes. Le sérum exsudé est rouge.

10 h. 35. Injection de 2 mgr. d'adonidine.

10 h. 39. Mort de l'animal par syncope cardiaque. Prélèvement immédiat de 10 cc. de sang dans le ventricule droit. Coagulation très rapide. Le sérum exsudé est rouge foncé.

En résumé : Dose toxique 8 mgr. soit par kg 0.61 mgr.

Hémolyse peu intense in vivo à partir de 4 mgr.; très marquée avec 8 mgr. (dose mortelle).

Aux doses toxiques, l'adonidine exerce donc une action globulicide *in vivo*. Nous nous expliquons mal pourquoi cet effet se produit *in vivo* et non *in vitro*. On sait, en effet, depuis les travaux de POHL et de E. HEDON, que les glucosides sont beaucoup moins nocifs quand ils agissent sur des hématies plongées dans leur sérum que lorsque le liquide baignant les globules est de l'eau salée physiologique. C'est ainsi que la digitaline n'agit dans le sérum de Bœuf qu'à une dose quinze fois plus forte que dans l'eau salée.

FUCKELMANN et d'autres auteurs après lui ont trouvé que divers principes extraits de l'*Adonis vernalis* et plus spécialement l'acide adonidique, étaient doués d'un pouvoir hémolytique. Les substances que les frères MERCIER ont extraites de cette plante ne possèdent aucune action hémolysan-

te *in vitro*. Sans doute peut-on penser, avec ces auteurs, que les effets globulicides de l'adonidine résultent de la présence d'impuretés dans cette drogue. Le fait que les doses fortes d'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*, provoquent également de l'hémolyse *in vivo* est en faveur de cette opinion, que nous mentionnons toutefois sous réserve de vérifications expérimentales plus précises.

CHAPITRE II

Actions pharmacodynamiques de l'Extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*

La description des actions pharmacodynamiques de l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis* est des plus simples; elle se résume en ces mots : *toutes les actions de l'adonidine sont également exercées par l'extrait aqueux*. Les tracés et graphiques que nous reproduisons démontrent, de toute évidence, cette identité.

Nous n'examinerons donc, dans ce qui va suivre, que quelques points particuliers de l'étude physiologique de l'extrait total, soit qu'une précision nouvelle puisse être apportée, soit qu'il y ait lieu de mentionner quelque particularité d'action.

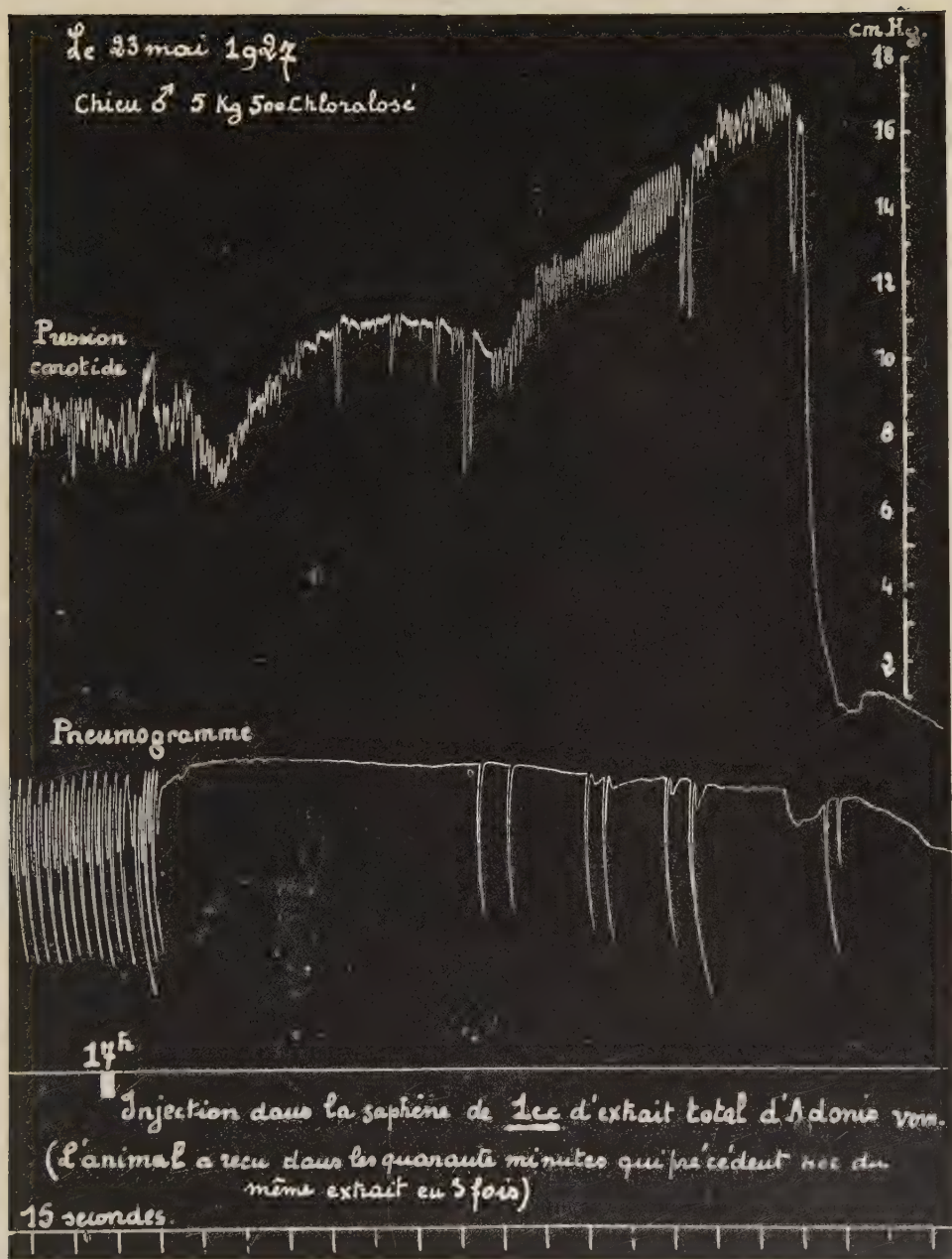
Toxicité

Comme pour l'adonidine, les recherches de toxicité ont été pratiquées sur la Grenouille et le Chien.

Sur plusieurs lots de Grenouilles, nous avons déterminé combien de grammes de ces Batraciens sont tués par 1 cm. cube d'extrait dans un délai d'au moins 4 heures (1). En moyenne, 1 cc. d'extrait

(1) La mort se produit comme avec l'adonidine, par contracture systolique du ventricule.

Tracé XI



tue 50 gr. de *Rana* et 90 grammes de *Discoglossus*.

Chez le Chien, nous avons recherché, sous tracé, quel volume d'extrait d'*Adonis* il faut injecter dans une veine, pour obtenir la mort par syncope cardiaque. Le chiffre moyen (1) trouvé, rapporté au kg. d'animal, est de 0,75 cc., injecté en une fois ou plusieurs fois très rapprochées (2). Le tracé XI de l'expérience du 23 mai 1927 montre que la mort est précédée des mêmes symptômes que ceux que l'on observe au cours de l'empoisonnement par l'adonidine (3).

On remarquera que le hasard a fait qu'un kg. de Chien est tué par 0,75 mgr. d'adonidine ou par 0,75 cc. d'extrait. Pour vérifier l'identité des toxicités des deux produits, nous avons réalisé l'expérience suivante :

Un Chien de 8 kg. ♂ est chloralosé. On inscrit sa pression carotidienne, puis on injecte dans une sa-phène 3 cc. d'extrait. On recherche ensuite quelle est la quantité d'adonidine qu'il convient d'injecter pour tuer l'animal par syncope cardiaque. Au troisième milligramme, le cœur donne des signes de détresse. Une nouvelle injection de 0,25 mgr. détermine la mort.

La dose mortelle est donc de 3 cc. d'extrait, aug-

(1) Calculé sur 10 expériences.

(2) Cette toxicité ne subit aucune diminution lorsqu'on stérilise l'extrait ainsi qu'il a été dit antérieurement.

(3) La dose mortelle de la préparation utilisée par P. BOYER (Extrait aqueux à 40 % de plantes fraîches) est de 3 cc. par kg. de Lapin tué dans un délai maximum d'une heure. Cet auteur signale que, chez le Chien, aux phases avancées de l'empoisonnement, il se produit de la dissociation auriculo-ventriculaire, de la fibrillation auriculaire avec arythmie ventriculaire et finalement de la fibrillation ventriculaire.

mentée de 3 mgr. 25 d'adonidine. Si l'adonidine avait été employée seule, il aurait fallu injecter, pour tuer l'animal, $0,75 \times 8 = 6$ mgr. d'adonidine. Il s'ensuit que les 3 cc. d'extrait ont agi comme 2 mg. 75 d'adonidine. Tout se passe donc comme si l'extrait aqueux ne devait sa toxicité qu'à l'adonidine qu'il contient.

L'expérience inverse nous a donné des résultats analogues : un Chien reçoit quelques centimètres cubes d'une solution d'adonidine au millième, puis on recherche, par tâtonnement, la quantité d'extrait qui tue l'animal par fibrillation ventriculaire; le chiffre trouvé est sensiblement voisin de celui que l'on calcule comme ci-dessus, mais en partant de la dose toxique de l'extrait total.

Actions sur le cœur

Le tracé XII de l'expérience du 25 mai 1927 et la légende qui l'accompagne mettent en évidence les actions chronotropes et inotropes des doses croissantes d'extrait d'*Adonis vernalis*. Il est tout à fait remarquable qu'aux doses toxiques, cet extrait abolisse brusquement la contraction auriculaire, comme le fait l'adonidine. La comparaison des tracés XII (17 h. 54) et III (15 h. 20) est une des preuves les plus typiques de l'identité d'action des deux produits.

Il n'existe pas, à notre connaissance tout au moins, d'étude particulière des modifications de l'excitabilité du cœur soumis à l'action de l'extrait aqueux total d'*Adonis*.

Nous avons plus spécialement examiné, au

moyen de tracés électrocardiographiques, les effets qu'exerce l'extrait sur la conductibilité dans le cœur.

La seule étude faite à ce sujet est celle de CITRON. Cet auteur expérimente sur le cœur isolé de Grenouilles mâles hibernantes, maintenu en survie selon la méthode de STRAUB. Il examine les modifications qu'apporte à l'électrogramme la préparation d'« *adonigen* purissime II pour injections » qui lui a été fournie par les établissements chimico-pharmaceutiques de Hombourg. Il constate que ce produit ne modifie pas la fréquence du cœur (1) mais que la propagation de l'onde contractile est retardée entre les oreillettes et le ventricule. Il observe, de plus, que les doses fortes produisent des inversions dans les accidents du complexe ventriculaire; enfin, il signale qu'aux périodes toxiques, il apparaît « des manifestations qui signifient que la transmission du stimulus se ralentit au niveau du ventricule lui-même ». CITRON conclut que l'« *adonigen* » agit surtout sur le faisceau de His. LUTEMBACHER, J. et F. MERCIER font toute réserve sur la validité de cette opinion.

Les expériences que nous avons réalisées avec l'aide du D^r MALMÉJAC (2), sont exécutées d'une façon un peu différente. En voici un exemple :

(1) CITRON indique que cette particularité distingue l'« *adonigen* » de l'*Adonis vernalis*. Le liquide que l'auteur allemand met au contact du cœur a la composition suivante : Adonigen 0,9 cc., Ringer dilué au 1/10 : 0,1 cc.

(2) Nous sommes heureux d'exprimer ici notre vive gratitude à M. le Docteur MALMÉJAC, Chef de Travaux de Physiologie à la Faculté de Médecine.

EXPÉRIENCE DU 6 MAI 1929.

Une Grenouille (*Discoglossus pictus*) dont les centres cérébro-médullaires sont détruits, est fixée sur une planchette. Le cœur est mis à nu et le péricarde incisé. Une électrode est mise au contact de la pointe du ventricule; l'autre est disposée sur la partie supérieure des oreillettes. Les deux électrodes sont mises en relation avec l'électrocardiographe de Boulitte. On obtient l'électrogramme classique (figure a.) : P accident auriculaire, polyphasique ;



Fig. a.

R S T, complexe ventriculaire. Q ne s'inscrit pas. T est négatif. L'intervalle de temps qui sépare deux accidents P consécutifs est de 1 seconde $2/50^{\circ}$. L'intervalle entre P et R est de $18/50^{\circ}$ de seconde; entre R et T, de $32/50^{\circ}$ de seconde.

On injecte dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille 1cc d'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*.

Au bout de 10 minutes (figure b) l'électrocardiogramme



Fig. b.

est modifié : P a un peu changé d'aspect; le complexe R S T n'a pas sensiblement changé de forme. Intervalle

entre deux accidents P consécutifs : 2 secondes. Intervalle entre P et R : $22/50^e$ de seconde ; entre R et T $32/50^e$ de seconde.

Au bout de 20 minutes (figure c), P est devenu très am-

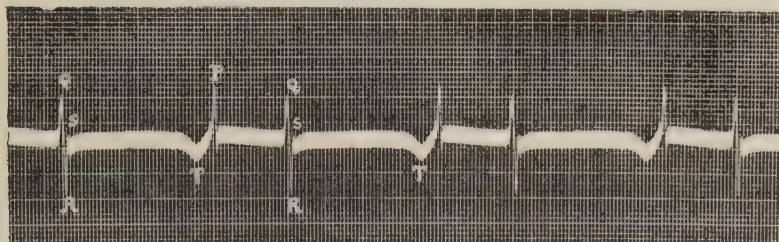


Fig. c.

pie et très rapide. Ce qui nous permet d'affirmer que l'accident étiqeté P est bien l'oscillation auriculaire, c'est que l'intervalle entre P et R est de $20/50^e$ de seconde, donc très voisin de ce qu'il était dix minutes auparavant. L'intervalle qui sépare deux secousses P consécutives, est de 1 sec. $2/10^e$. Dans le complexe ventriculaire, Q est maintenant visible; R est devenu négatif; S est d'amplitude augmentée; T est toujours négatif. L'intervalle qui sépare R de T est de $32/50^e$ de seconde (ce qui permet d'identifier R, cet intervalle ne s'étant pas modifié).

Au bout de quarante minutes, (fig. d) l'accident P beau-

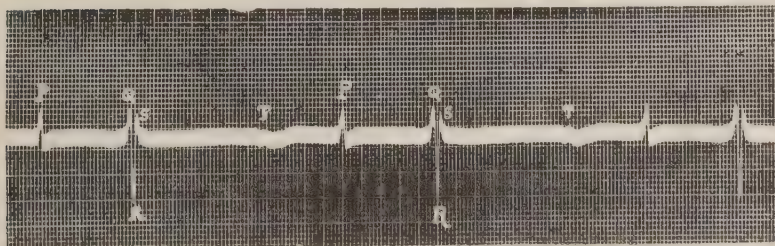


Fig. d.

coup moins amples s'est étalé; l'intervalle entre deux accidents P est de 1 seconde $6/10^e$. Q est positif, R négatif; S est ample et positif. L'intervalle entre P et R est de $26/50^e$ de seconde; l'intervalle entre R et T de $36/50^e$ de

seconde, entre Q et T de $39/50^{\circ}$ de seconde ; entre Q et S de $2/50^{\circ}$, entre S et T de $33/50^{\circ}$ de seconde.

Deux heures après l'injection, l'électrocardiogramme est complètement atypique. A l'inspection du cœur on constate que le ventricule pâlit intensément au moment de la systole, qu'il est le siège d'une onde de contraction, aisée à suivre, qui se propage des environs de la pointe vers la base. Du côté des oreillettes, on observe que celles-ci se contractent deux fois pour une systole du ventricule : l'une des deux contractions auriculaires se produit en même temps que celle du ventricule.

L'interprétation de l'électrocardiogramme (figure e) est

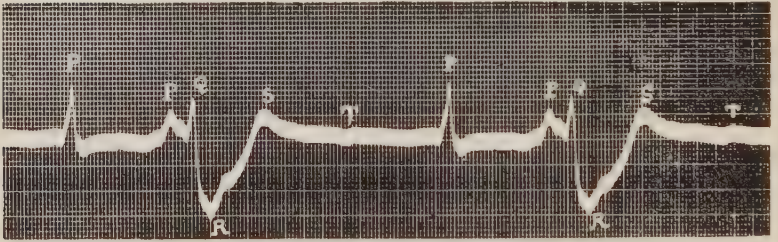


Fig. e.

difficile. Voici celle que nous proposons. La secousse P légèrement écrasée est positive. Le complexe Q R S est très déformé. Entre l'ondulation P et le crochet Q se produit une deuxième onde P qui correspond à la deuxième systole auriculaire observée *de visu*. Q R S est élargi : Q toujours positif. R accidenté et en dôme ; S positif, T affaibli et négatif. L'intervalle entre deux accidents auriculaires semblables est de 2 secondes. P R dure $37/50^{\circ}$ de seconde ; cet intervalle est donc très allongé ; R T dure $36/50^{\circ}$ de seconde ; Q T dure $40/50^{\circ}$; Q S $23/50^{\circ}$; S T $17/50^{\circ}$ de seconde. On peut supposer que la déformation et l'étalement du complexe ventriculaire sont la traduction de l'allure particulière de la contraction qui se propage dans le ventricule à la manière d'une onde très lente.

Quelle que soit l'interprétation que l'on donne

aux altérations de l'électrocardiogramme, trois faits indiscutables ressortent de cette expérience :

1° aux périodes initiales de l'intoxication par l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*, le cœur se ralentit fortement.

2° A ces mêmes périodes, il n'existe aucun trouble de la conductibilité dans le cœur.

3° Aux périodes avancées de l'empoisonnement, il apparaît des troubles de conduction et de l'arythmie auriculo-ventriculaire.

Ces constatations sont en accord avec celles faites par LASSALLE, avec l'adonidine, et par LUTEMBACHER, J. et F. MERCIER, avec l'adonidoside et l'adonivernoside.

Action sur la respiration

Elle offre une légère différence avec celle qu'exerce l'adonidine : dans les premières secondes qui suivent l'injection d'extrait, les mouvements respiratoires se précipitent. Cet effet polypnéique est particulièrement marqué à la première injection (tracé XIII, de l'expérience du 23 mai 1927). Cette courte phase terminée, les mouvements respiratoires se ralentissent et augmentent d'amplitude, quand la dose injectée est faible ou moyenne. Aux doses fortes ou mortelles, il se produit un arrêt expiratoire exactement semblable à celui que détermine une dose toxique d'adonidine. On remarquera sur le tracé XI, que la respiration reprend avant la mort du cœur, dont le ventricule fibrille.

P. BOYER a également observé après l'injection de doses moyennes de son extrait, un ralentissement et une augmentation de la profondeur de la respiration. Ces phénomènes sont supprimés par l'atropine. Cet auteur ne signale pas l'apnée que nous avons remarquée avec les doses toxiques du produit.

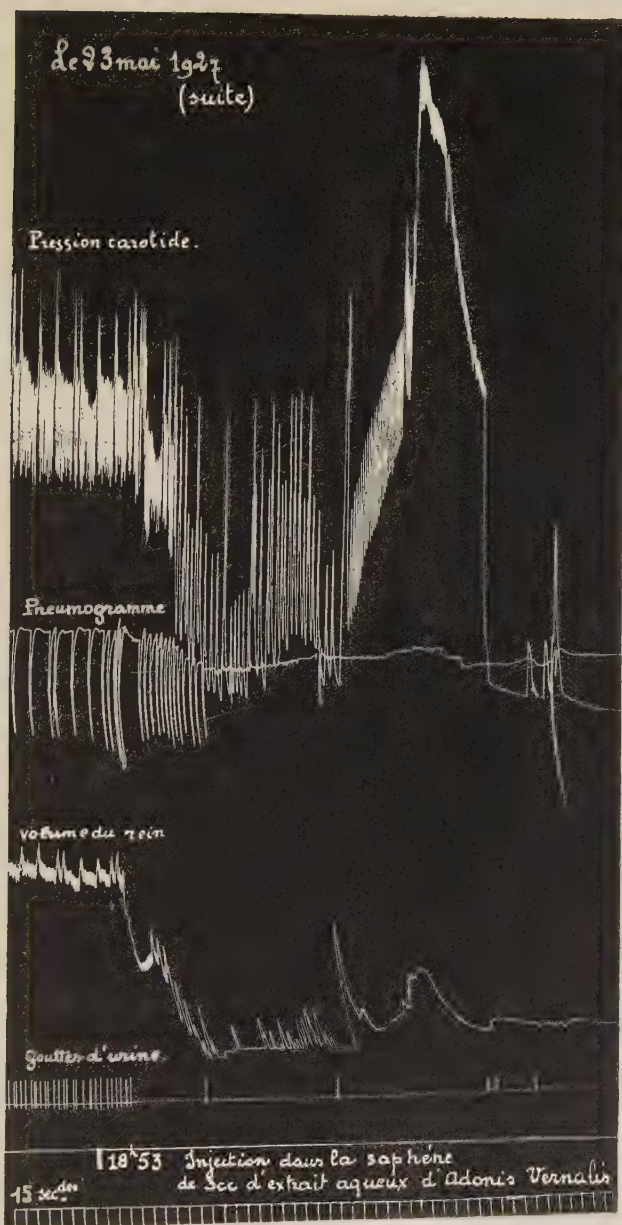
En ce qui concerne l'accélération respiratoire de courte durée que nous signalons ci-dessus, nous supposons qu'elle résulte de la composition chimique de l'extrait et peut-être de sa légère acidité. Les nombreuses expériences que nous avons vu faire au Laboratoire de Physiologie avec les extraits végétaux les plus divers, nous ont permis de remarquer que l'accélération respiratoire primitive, consécutive à l'injection de ces extraits, était un phénomène banal et absolument indépendant des principes actifs qu'ils contiennent.

Action sur la diurèse

Les modifications apportées à la sécrétion urinaire par l'injection intraveineuse d'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis* sont les mêmes que celles déterminées par l'adonidine. P. BOYER dans son étude sur une préparation d'*Adonis*, ne reconnaît pas de pouvoir diurétique à la drogue qu'il a préparée; il signale par contre qu'une forte quantité de cette drogue détermine de l'anurie, lorsqu'elle est injectée dans les veines.

Le tracé XIII de l'expérience du 23 mai 1927 montre l'exagération de la diurèse que détermine une dose moyenne d'extrait. Le tracé XIV, de la

Tracé XIV



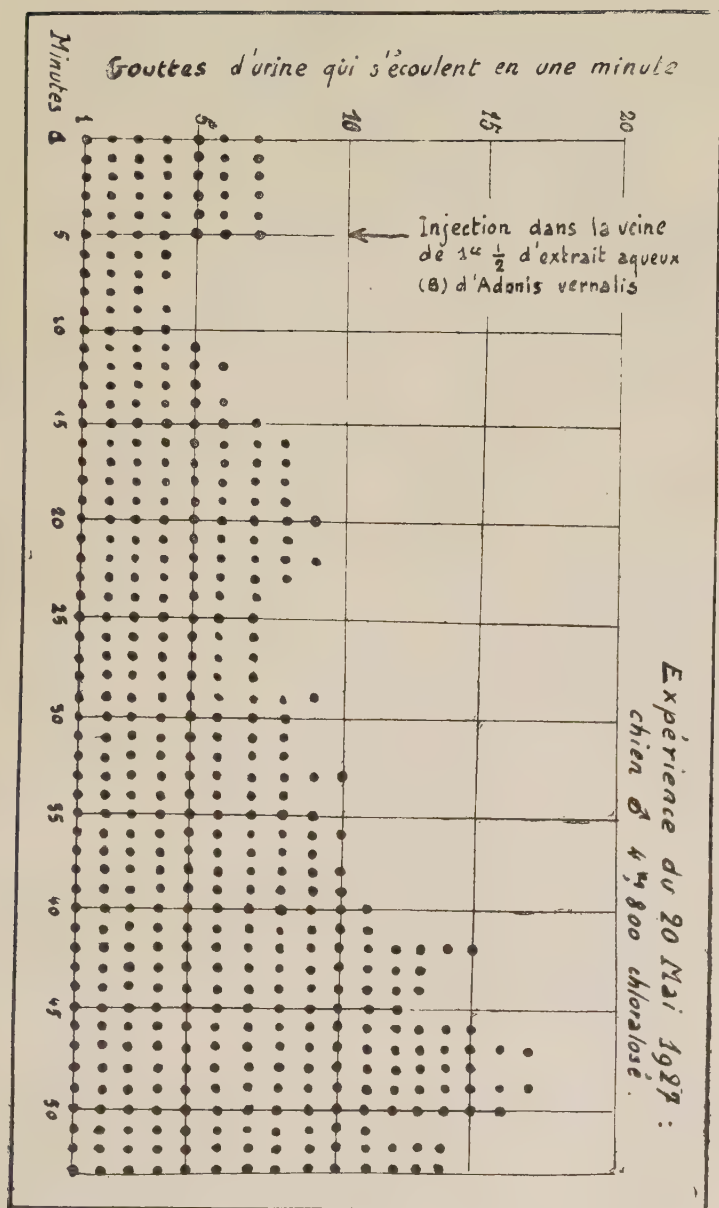
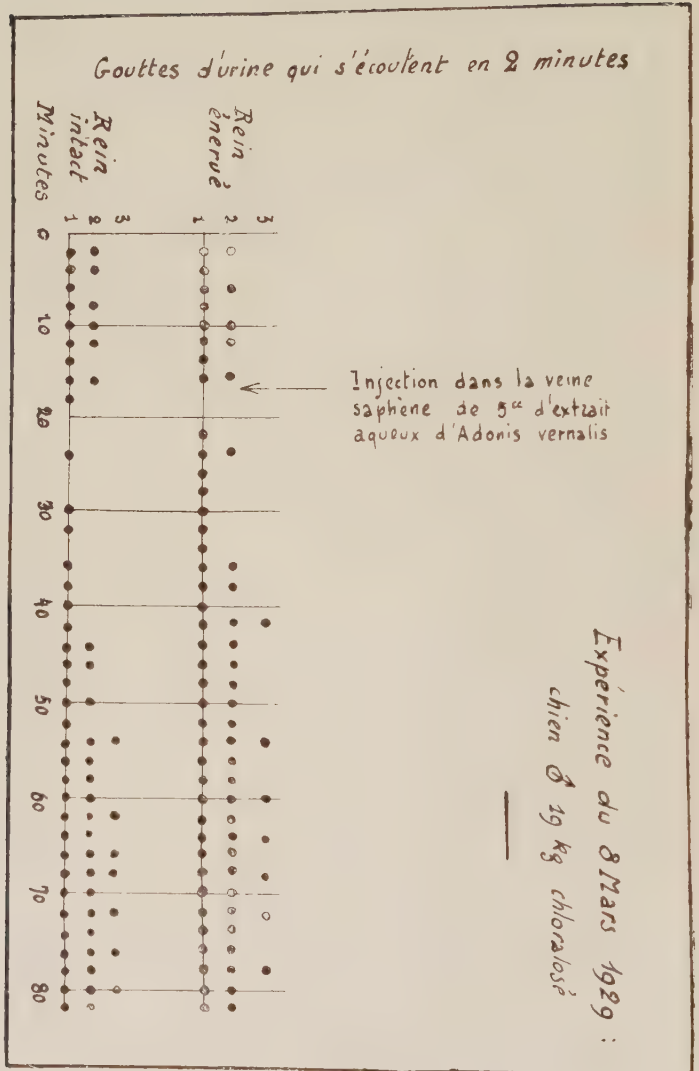


Fig. 4



même expérience est un exemple de l'effet anurique d'une dose toxique. On remarquera, sur ces mêmes documents, les changements de volume du rein qui conditionnent, partiellement tout au moins, les modifications de la diurèse (1).

Les figures 4 et 5 du 20 mai 1927 et du 8 mars 1929 rendent compte graphiquement des variations de la sécrétion urinaire dans deux autres expériences. A noter que l'exagération de la diurèse se produit aussi bien sur le rein énervé que sur le rein intact.

*
* *

L'effet diurétique mis en évidence est de courte durée et nous avons vu qu'il relève surtout des modifications circulatoires rénales engendrées par la drogue. En se bornant à ces seuls résultats, force est de reconnaître que ce sont là des propriétés diurétiques bien modestes, et l'on est en droit de se demander jusqu'à quel point l'action directe du produit sur le rein joue un rôle important, et de supposer, qu'essentiellement passagère, elle ne fait que renforcer momentanément l'action indirecte.

A la vérité, les expériences que nous avons relatées jusqu'ici sont de courte durée; exécutées sur l'animal narcosé, dans des conditions évidemment peu favorables au fonctionnement normal du rein; elles laissent quelque doute sur l'existence d'un effet diurétique de l'*Adonis vernalis* chez l'animal

(1) Il nous semble superflu d'étudier les modifications apportées à la pression artérielle par l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*, puisqu'elles sont en tout point semblables à celles que détermine l'adonidine.

non narcosé. De plus, elles n'apportent aucune précision sur les modifications de la sécrétion urinaire dans les heures et jours qui suivent l'administration du médicament.

Pour combler cette lacune, nous avons recherché chez le chien non narcosé, l'influence exercée sur la diurèse par l'injection intraveineuse de doses variables d'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis* (1).

La figure 6 donne la représentation graphique de l'observation d'un Chien, jeune, mâle, bien portant du poids de 10 k. 800. L'animal est placé dans une cage permettant de recueillir ses urines avec le minimum de perte. Il peut boire à volonté, mais reçoit une ration alimentaire de quantité et de composition constantes. Au bout de plusieurs jours habitué à son emprisonnement, il émet en 48 heures, un volume d'urine relativement constant (2).

On pratique alors trois séries d'injections d'extrait à intervalle de plusieurs jours. Dans la première, le Chien reçoit le premier jour 1 cc. d'extrait dans la saphène; les deux jours suivants 0,75 cc. Sa diurèse augmente nettement.

La deuxième série comporte une injection de 1 cc. faite le premier et le deuxième jour, et une injection de 1,5 cc. d'extrait le troisième jour. Il se déclenche une polyurie

(1) H. HERMANN et M. RIBÈRE, *loc. cit.*

(2) C'est un fait connu que le Chien enfermé dans une cage émet des volumes quotidiens d'urine très variables d'un jour à l'autre, et que cet animal ne vide sa vessie qu'au moment où celle-ci atteint son extrême limite de distension. C'est pour réduire, autant que possible, des causes d'erreur de cet ordre, que nous avons recueilli les urines de 48 heures. Comme on le voit sur le graphique de la figure 6, du premier au septième jour d'observation la courbe du volume des urines est encore irrégulière, malgré que l'animal soit en cage depuis plus d'une quinzaine de jours, et soumis à un régime invariable.

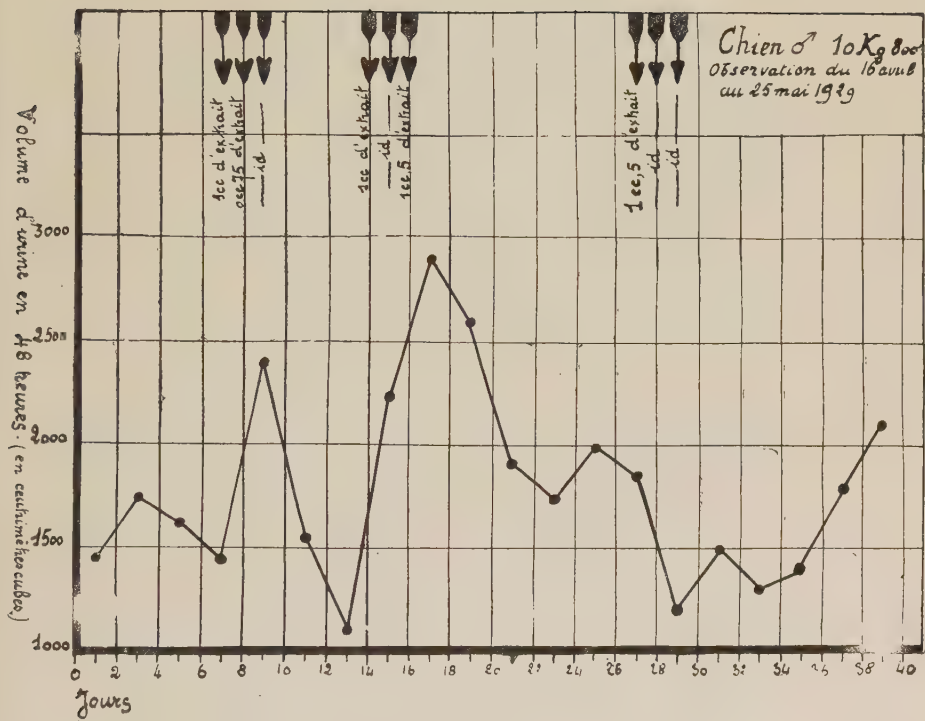


Fig. 6

intense. La troisième série comprend trois injections de 1,5 cc. d'extrait faites à un jour d'intervalle. L'animal devient oligurique; puis tardivement apparaît une débâcle urinaire.

Ces 9 injections, notons-le en passant, sont parfaitement tolérées au point de vue local et général.

Suivant la dose injectée, l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* exerce donc une influence variable sur la diurèse du Chien à l'état de veille. A certaines doses, on observe une polyurie intense; il suffit d'un faible excès du produit pour déterminer de l'oligurie (1). Contrairement à ce que l'on observe chez le Chien narcosé, ces actions diurétiques et oliguriques sont durables. Elles survivent aux modifications circulatoires rénales qui — à en juger par leur durée chez le Chien chloralosé —, ne durent que peu de temps avec de faibles doses.

Cette constatation nous confirme dans l'opinion que l'*Adonis vernalis* exerce directement une action sur le rein pour en stimuler la sécrétion. Elle explique pourquoi, dans quelques cas pathologiques, certains auteurs ont observé des effets diurétiques tardifs et durables.

(1) La densité des urines recueillies est demeurée sensiblement constante, sauf dans la période d'oligurie où elle s'est nettement élevée. Les quelques analyses d'urine que nous avons pratiquées, nous ont montré, qu'au cours des phases de diurèse exagérée, la quantité des chlorures et des phosphates augmentait ainsi que celle des matières azotées. Il nous a semblé que c'était surtout ces dernières dont l'élimination était plus grande; nos résultats sont peu nombreux et nous nous gardons de toute conclusion ferme

Action sur le sang

a) ACTION SUR LA COAGULATION DU SANG.

L'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* ne modifie pas le temps de coagulation chez le Chien.

EXPÉRIENCE DU 23 MAI 1927. — Temps de coagulation totale avant les injections d'extrait : 7 minutes. — Après les injections d'extraits : 6 minutes 30 secondes.

EXPÉRIENCE DU 1^{er} JUIN 1927. — Temps de coagulation totale avant l'injection : 4 minutes. — Après injection mortelle : 3 min. 50 sec.

EXPÉRIENCE DU 4 JUIN 1927. — (Pour mémoire — protocole ci-dessous).

EXPÉRIENCE DU 17 JUIN 1927. — (Pour mémoire — protocole ci-dessous).

b) ACTION HÉMOLYTIQUE.

Les doses faibles et moyennes d'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* n'exercent aucune action hémolytique *in vivo*, ni *in vitro*. Les doses fortes, au contraire, sont nettement globulicides *in vivo*. C'est ce qui ressort nettement des expériences suivantes.

EXPÉRIENCE DU 4 JUIN 1927 (matin)

Chien ♀ 7 k. 500 ; bien portant ; chloralose à 9 heures.

Préparation d'une carotide pour effectuer les prélèvements de sang et d'une jugulaire pour pratiquer les injections.

9. h. 33. — Prélèvement de 10 cc. de sang sur oxalate de Na. Centrifugation ; séparation des globules qu'on lave dans le sérum à 9 0/00.

9 h. 49. — Prise de sang (5 cc.) Temps de coagulation totale : 9 minutes. Le sérum qui exsude du caillot est normal.

9 h. 57. — *Injection de 0,5 cc. d'extrait d'Adonis vernalis dans la jugulaire.*

10 h. — Prise de sang (5 cc.) Temps de coagulation totale : 4 minutes. Sérum très légèrement teinté.

10 h. 05; 10 h. 13; 10 h. 23; 10 h. 31. *Injections d'extrait dans la jugulaire, soit au total de 3 cc. d'extrait*

10 h. 35. — Prélèvement de sang (5 cc.) Temps de coagulation totale : 4 minutes. Sérum indentique à celui de 10 h.

10 h 41. — *Injection de 1 cc. d'extrait. La dose totale est de 4 cc.*

10 h. 49. — Prélèvement de sang (5 cc.) Temps de coagulation totale : 4 minutes. Le sérum est rouge.

11 h. — 11 h. 15. — *2 injections de 1 cc. d'extrait. Dose totale : 6 cc.*

11 h. 18. — Prélèvement de sang. Temps de coagulation totale : 3 minutes 50 secondes. Le sérum est très rouge.

11 h. 20. — Mort de l'animal.

En résumé : dose toxique : 0 cc. 8 par kg. Hémolyse *in vivo* à partir de 4 cc. (dose forte pour un chien de 7 kg. 500).

EXPÉRIENCE *in vitro* :

Les globules rouges, préparés à partir du sang prélevé à 9 h. 33, sont mis en présence d'extrait dilué par du sérum physiologique. A des dilutions s'échelonnant de 1/400 à 1/80 il ne se produit aucune hémolyse.

Les essais pratiqués sur des globules rouges humains (*de sujets sains*) donnent les mêmes résultats.

EXPÉRIENCE DU 19 JUIN 1927. — Extrait dilué (par du sérum physiologique) de 1/240 à 1/50. Légère hémolyse n'apparaissant qu'à la dilution au cinquantième.

EXPÉRIENCE DU 21 JUIN 1927. — Hémolyse nulle avec de l'extrait dilué à 1/100 ; très légère à 1/50 ; nette à 1/25, c'est-à-dire à une concentration très élevée.

Tolérance du Chien aux injections intra-veineuses répétées d'extrait aqueux d'Adonis vernalis

La tolérance du Chien narcosé pour les doses moyennes d'extrait, l'absence d'hémolyse à ces mêmes doses, sont des indications utiles pour rechercher si la drogue est bien supportée par l'animal à l'état de veille, et pour vérifier si, comme pour l'adonidine, il ne se produit pas de phénomènes d'accumulation.

Nous avons déjà indiqué (page 156) qu'un Chien non narcosé avait parfaitement toléré trois séries d'injections intraveineuses d'extrait, sans présenter aucune réaction locale ni générale; cependant, les quantités injectées avaient été suffisantes pour provoquer, à la troisième série, des phénomènes d'oligurie.

Voici le résumé d'une deuxième observation qui précise les limites de tolérance d'un autre Chien et décrit les premiers symptômes de l'intoxication chez l'animal à l'état de veille.

Chien ♂ jeune, bien portant.

Le 8 juin 1927. — L'animal pèse 10 k. 700; le 9 juin il pèse 11 k. 500. Le 10 juin son poids est de 10 k. 700. *On injecte dans la saphène gauche 2 cc. d'extrait aqueux total*

d'*Adonis vernalis*. — Aussitôt après l'injection l'animal urine et défèque. Il paraît avoir des coliques et ressentir du ténésme rectal. C'est le seul fait à signaler et l'animal ne présente dans la journée aucun symptôme spécial.

Le 11 juin. — Poids: 10 k. 500. *Injection dans la saphène gauche de 2 cc. d'extrait*. Miction. Défécation, puis vomissements répétés, d'abord alimentaires, puis bilieux avec quelques filets de sang. L'animal se rétablit très vite.

Le 13 juin. — Poids: 9 k. 700. Animal bien portant, alerte et gai. L'état de la veine saphène gauche est normal. Les urines sont pâles et abondantes. *On injecte, toujours dans la saphène gauche, 2 cc. d'extrait*. Mêmes phénomènes que ceux signalés après l'injection du 11 juin.

Le 14 juin. — Poids: 10 k. 500. Le chien se porte bien, l'appétit est conservé; il boit abondamment; ses urines sont pâles. *On injecte dans la saphène gauche 1 cc. du produit*. Miction, défécation. Un vomissement alimentaire. Aussitôt après l'animal boit du lait, mais il le vomit immédiatement. Une demi-heure après l'injection, l'animal mange, sans qu'il apparaisse de vomissements.

Le 15 juin. — Poids: 10 k. 400. Le Chien est bien portant; il est vorace et a une soif intense. Il urine beaucoup. La veine saphène gauche est absolument normale. *On injecte 0,75 cc. d'extrait*. L'injection est parfaitement tolérée.

Le 16 juin. — Poids: 11 k. *Injection de 0,75 cc. d'extrait*. Rien à signaler.

Le 17 juin. — Poids: 11 k. 200. *Injection de 0,75 cc. d'extrait*, ne produisant aucun phénomène

3 heures après l'injection, on sacrifie l'animal. L'urine recueillie dans la vessie ne contient ni sucre, ni albumine, ni pigments anormaux. Le sang recueilli, par ponction du cœur droit, coagule en 7 minutes. Le sérum exsudé du caillot est normal.

A l'autopsie, rien à signaler du côté des viscères. La veine saphène gauche disséquée est absolument normale dans tout son trajet, aussi bien au niveau des points d'injection qu'en aval de ceux-ci. Il n'y a aucune réaction locale du côté de la peau.

Cette expérience montre que :

1° Sept injections d'extrait (faites en huit jours) représentant au total 9,25 cc. du produit, n'ont pas déterminé de phénomènes toxiques, ni d'intolérance. L'extrait injecté ne s'accumule donc pas dans l'organisme.

2° Ces injections n'ont aucunement troublé la nutrition générale. L'animal ne change pas de poids; son appétit est conservé; il manifeste seulement une soif intense.

3° L'injection n'est pas douloureuse; si quelques gouttes de l'extrait passent accidentellement dans le tissu cellulaire sous-cutané, l'animal n'accuse aucune douleur. Les sept injections, pratiquées toutes dans la même veine, n'ont occasionné aucune réaction locale, ni du côté de la peau, ni du côté de la veine.

4° Avec des doses un peu trop élevées, les seuls phénomènes d'intolérance que l'on constate sont une défécation immédiate, des coliques et l'apparition de vomissements. Ces accidents sont d'ailleurs fugaces et proportionnels, dans leur intensité, à la dose injectée. Leur constatation démontre que, chez le Chien non narcosé, les doses moyennes d'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* agissent en excitants de la motricité gastro-intestinale.

*
**

En résumé, l'extrait aqueux, total, stérilisé, d'Adonis vernalis, lorsqu'il est injecté à doses modérées dans les veines du Chien, exerce son action tonicardiaque et diurétique sans provoquer de phénomènes d'intolérance et d'accumulation.

Conclusions Pharmacodynamiques

Chez le Chien, l'injection intraveineuse de *faibles doses* d'adonidine (0,1 à 0,2 mgr. par kg.) ou de *doses moyennes* (0,25 à 0,5 mgr. par kg.) exerce sur le cœur des actions chronotrope négative et inotrope positive (*effets tonicardiaque*).

Les *fortes doses* déterminent de la *tachycardie auriculaire et de l'arythmie*, qui relèvent des influences chronotropes, dromotropes négatives (conductibilité diminuée) et bathmotropes positives, puis négatives (excitabilité augmentée puis diminuée) qu'exercent le produit.

Les *doses toxiques* (0,75 mgr. par kg.) provoquent la mort par *fibrillation ventriculaire*.

Ces effets sont exactement semblables à ceux de la digitaline.

Les doses moyennes et fortes d'adonidine élèvent la pression artérielle. La constriction des vaisseaux splanchniques participe, de concert avec le renforcement de l'énergie du cœur, à la production de l'hypertension.

Aux périodes terminales de l'intoxication, il se produit parfois de l'hypotension, en raison de la diminution de l'énergie systolique d'une part, de la bradycardie et de l'arythmie, d'autre part.

Au niveau du rein, les *doses moyennes* d'adonidine provoquent une *constriction primitive*, d'origine périphérique, bientôt suivie d'une *dilatation prolongée*, relevant à la fois de l'intervention des centres vasomoteurs et du facteur mécanique créé par l'hypertension. Les doses moyennes d'adonidine *exagèrent nettement la diurèse*, alors que les *fortes suppriment toute sécrétion*. Le mécanisme indirect de ces effets diurétique et anurique, le plus important sans doute, semble ne pas être exclusif et il est vraisemblable que la drogue agit sur le parenchyme rénal pour en stimuler la sécrétion.

Les *quantités moyennes* d'adonidine *ralentissent le rythme des mouvements respiratoires* dont elles augmentent l'amplitude; à ces doses, il apparaît parfois des vomissements.

Chez la Grenouille, les *doses toxiques* déterminent du *myosis*, que l'on observe plus rarement chez le Chien et qui cède à l'action mydriatique de l'adrénaline.

Tous les phénomènes décrits ci-dessus s'observent aussi bien avec l'extrait aqueux total (stérilisé ou non) d'*Adonis vernalis*. Il semble que cet extrait ne tienne son activité que de l'adonidine qu'il contient.

Chez le Chien non narcosé, l'injection intraveineuse de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis* est parfaitement tolérée; l'expérience a montré que ce produit ne s'accumule pas dans l'or-

ganisme. Aux doses moyennes, il ne se produit ni hémolyse, ni troubles de la coagulabilité du sang.

L'action diurétique se manifeste aussi chez le Chien à l'état de veille. Le rôle de la dose injectée est prépondérant; l'effet presque nul avec de faibles doses, est bien marqué avec des doses moyennes; au dessus de celles-ci, c'est de l'oligurie que l'on observe. La durée de ces modifications de la diurèse est en faveur d'une action directe de la drogue sur le rein.

L'identité d'action de l'adonidine et de l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*, la parfaite tolérance du Chien pour les quantités modérées de cet extrait, suscitent les réflexions suivantes.

Nous avons montré, au cours de notre travail, que l'on peut arriver à extraire complètement les principes actifs de la plante et à les ramener à un volume déterminé en liqueur aseptique. Il est certain que les extraits, préparés à partir de lots différents d'*Adonis vernalis*, ne seront pas identiques entre eux. Sous l'influence de facteurs multiples, tels que le lieu et la saison de la récolte, la partie de la plante utilisée, la floraison, les conditions météorologiques et d'habitat, etc., l'activité de la drogue obtenue variera de façon importante. A défaut d'un dosage de principe actif, actuellement impossible, seul le titrage physiologique, pratiqué sur un échantillon moyen de chaque lot de plantes, permettra de préciser la toxicité et la dose utile de chacun des extraits.

D'autre part, l'adonidine, produit complexe, est de constitution chimique mal définie. Son activité varie d'un échantillon à l'autre, en raison des procédés différents utilisés pour son extraction et aussi des écarts que présente la teneur de la plante en principes actifs. Ici également, la toxicité de chaque échantillon doit être déterminée par les méthodes physiologiques habituelles.

Dans ces conditions, nous estimons que nos conclusions expérimentales peuvent servir de base à des essais rigoureux, en vue de l'utilisation clinique d'un extrait aqueux total injectable d'*Adonis vernalis*, dont la préparation a, pour le moins, le mérite de la simplicité et de l'économie.

Vu : Le Doyen, Vu: Le Président de thèse,
ARDIN-DELTEIL. D^r PORTES.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 5 Juin 1929.

Le Recteur,
TAILLIART.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

En raison des médiocres ressources de la bibliothèque universitaire d'Alger, nous n'avons pu lire tous les mémoires que nous citons. Pour quelques-uns, nous avons dû nous contenter d'analyses ; quelques autres ne sont cités que de seconde main. Nous indiquons d'un astérisque les travaux dont nous avons consulté l'original.

- *ADRIAN. — Notes sur les nouveaux remèdes. *Journ. Pharm. et Chimie*, 5^e série (1894) XXX.
- P. ALBERTONI. — Sull' *Adonis aestivalis*. *Ann. di chimica et di farmacologia*, 4^e série, 1887 V, 198-204.
- ALTMANN. — Ueber *Adonis vernalis*. *Verhandlungen des Vereins für innere Medizin zu Berlin* (1884-1885), IV, 67-74.
- ARNAUDON. — *Moniteur scientifique* (1891), V, 483.
- ARNAUT. — A propos de l'action diurétique des préparations d'*Adonis vernalis*. *Gazette des Praticiens* (1913), XX, 334-337.
- ARNOLDI. — Die Behandlung der Lungentuberkulose durch Anregung des Kreislaufs. *Münch. Med. Wochensch* (1922), LXIX, 722-73.
- *d'AUBARÈDE. — Contribution à l'étude des propriétés physiologiques et thérapeutiques, et des indications de l'*Adonis vernalis*. *Thèse Doct. Méd. Montpellier* (1926).
- E. BARIÉ. — *Thérapeutique des maladies du cœur et de l'aorte*, Paris (1898), 152-154.
- W. BECHTEREW. — Ueber die Bedeutung der gleichzeitigen Gebrauch der Bromide und der *Adonis vernalis* bei Epilepsie. *Neurol. Centralbl.* 1894), XIII, 838-843.
- W. BECHTEREW. — Ueber die Bedeutung der Cardiac bei der Behandlung der Epilepsie. *Neurol. Centralbl.* (1898), XVII, 290-294.

- W. BECHTEREW et G. PEWNER. — *Adonis vernalis* und deren Preparat. « Adonilen » bei Behandlung von Epilepsie und allgemeinen Neurosen. *Münch. Med. Wochensh* (1925), LXXXII, 1106-1107.
- BECKHARD. — Adonigen ein neues Kardiaceum. *Tierärztl. Rundschau* (1921).
- *A. BIAU. — *L'Adonis vernalis* dans le traitement des maladies du cœur. *Thèse doct. méd. Lyon* (1907).
- *L. BIGNON. — *L'Adonis vernalis*, médicament diurétique et toni-cardiaque. *Le Bulletin Médical* (1913), XXVII, 391-393.
- *L. BIGNON. — De l'emploi de l'*Adonis vernalis* dans les cardiopathies artérielles. *Journal des Praticiens* (1920) XXXIV, 524-526.
- P. BLUMENTHAL. — Ersatzmittel der Digitalis (materia medica). *Medizinische Klinik* (1908), IV, 161.
- F. BORGIOTTI. — Studio clinico sull' azione terapeutica dell' *Adonis aestivalis*. *Ann. di chim. et di farm.*, 4^e série (1888), VII, 3-26.
- BOKIN. — *Adonis vernalis*. *Wien. Med. Bl.* (1883), VI, 867.
- *P. BOYER. — Sur une préparation aqueuse d'*Adonis vernalis*. *Bull. gén. de Thérapeutique*, 1925, CLXXVI, 265-269.
- *P. BRETIN. — *L'Adonis vernalis* et ses falsifications. *Bull. Soc. Pharmacie de Lyon* (1921).
- *J. BRETIN. — *L'Adonis vernalis* et ses falsifications actuelles (Etude de matière médicale). *Thèse doct. Phar. Lyon* (1922).
- *BRISSEMORET et JOANIN. — *Les drogues usuelles*, Paris (1898), 376-377.
- *M. BROU. — Influence de la chaleur sur les préparations de digitale et d'*Adonis vernalis*. *Revue médicale Suisse romande* (1923), XLIII, 350-358.
- *BRUNTZ et JALOUX. — *Plantes officinales et plantes à drogues médicamenteuses*, Paris (1918), 64.

- N. BUBNOW. — Ueber die physiologische und therapeutische Wirkung der Pflanze *Adonis vernalis*. *St.-Petersburger Mediz. Wochensch* (1879), IV, 1-2.
- N. BUBNOW. — Ueber die physiologische Wirkung der *Adonis vernalis*. *St.-Petersburger Mediz. Wochensch* (1879), IV, 256.
- N. BUBNOW. — Sur l'action physiologique et thérapeutique de la plante *Adonis vernalis* sur la circulation sanguine. *Thèse inaugurale St.-Pétersbourg* (1860) (en russe).
- N. BUBNOW. — Ueber die physiologische und therapeutische Wirkung der *Adonis vernalis* Pflanze. *Deutsch. Arch. f. Klin. Med* (1883), XXXIII, 262-311.
- A. CANTANI. — *Farmacologia clinica*, 2 édition, III, 380.
- *P. CARRÉ. — Hydrocarbures, alcools et éthers de la série grasse (1911), XXII, 263.
- *V. CERVELLO. — Sur le principe actif de l'*Adonis vernalis*. *Arch. Italiennes de Biologie*, I (1882), 89-96.
- V. CERVELLO. — Sull'principio attivo dell'*Adonis vernalis*. *Arch. p. la Scienze med.* (1881), V, 161-175.
- V. CERVELLO. — Ueber den wirksamen Bestandtheil der *Adonis vernalis*. *Arch. f. exp. Path. und Pharmacol.* (1882) XV, 235-247.
- V. CERVELLO. — L'*Adonis vernalis* nelle malattie di cuore. *La medicina contemporane* (1885), II, 341-348.
- V. CERVELLO. — Sull'*Adonis cupaniana*. *Gazetta chimica italiana* (1885), XIV, 493.
- *R. CHAUSSET. — Contribution à l'étude expérimentale et clinique des glycosides de l'*Adonis vernalis*. *Thèse Méd. Lyon*, 1928.
- *J. CHEVALIER. — Action pharmacodynamique de l'*Adonis vernalis*. *Les Nouveaux remèdes* (1913), XXX, 49-52.

- *J. CHEVALIER. — Action pharmacodynamique de l'*Adonis vernalis*. *Bull. gén. de Thérapeutique* (1913), CLXV, 305-309.
- *E. CIBOT. — Des médicaments toni-cardiaques autres que la digitale et la caféine. *Thèse doct. méd. Paris* (1904).
- *J. CITRON. — Vergleichende Experimentaluntersuchungen ueber die Wirkung verschiedener Herzmittel. *Deutsche Med. Wochensch* (1921), XLVII, 285-1287.
- *J. CITRON. — Klinische Indikationen zur Anwendung von *Digitalis* und *Adonis* Präparaten. *Mediz. Klinik* (1923), XIX, 170-171.
- *E. COLLIN. — *Adonis vernalis* (Revue de Pharmacie). *La Semaine médicale* (1884), IV, 77.
- J.-M. COSTA. — In cases illustrating the use of adonidine in dilated heart. *Phil. Med. Times* (1886-1887), XVII, 557.
- Mlle Luisa CUOGHICOSTANTINI. — Nuove ricerche sulla localizzazione microchimica di alcaloidi e glucosidi in alcune Ranunculacee. *Atti del R. Inst. veneto di Scienze, lettere ed arti* (1911-1912), LXXI, 1160.
- A.-R. CUSHNY. — On the action of the substances of the digitalis series on the circulation in mammals. *The Journ. of exp. medicine* (1897), II, 233-239.
- *M.-L. CZAKIN-TCHATZKINE. — L'*Adonidine* intra-veineuse. *Thèse doc. méd. Paris* (1926).
- K. DERAQ. — De l'emploi de l'*Adonis amurensis* et de son glucoside. *Jmidento Iji Kenkukwai, Tokio* (1893, n° 159), 6-10 (en japonais).
- L.-F. DMITRENKO. — Ueber *Adonigen* bei einigen Tachycardien. *Münch. Med. Wochensch* (1924), LXXI, 104-105.
- *A. DURAND. — De l'action comparée des médicaments cardiaques, précédée d'une étude sur l'adonidine. *Thèse doct. Méd. Paris* (1885).

- *A. DURAND. — De l'Adonide et de son principe glycoside : l'Adonidine ; étude physiologique et thérapeutique. *Bull. Gén. de Thérapeutique* (1886) CX, 63-70.
- EICHORST. — Ueber moderne Herzmittel. *Corresp. Bl. f. Schweizer Aerzte* (1888), XVIII, 33-43.
- *J. FAGUET. — Action sur le cœur des glucosides de l'*Adonis vernalis*. *Thèse Méd. Paris*, 1928.
- Z. FISCHER. — Ueber Adonit einen neuen Pentit. *Ber. d. Deutsch. chem. Gesel.* (1893), XXVI, 6333-639.
- G. FOY. — *Adonis vernalis*. *Med. Press, et Cir. London*, n. sér. (1886), XLI, 403.
- *H. FRÉDÉRICQ. — Les fonctions des nerfs accélérateurs du cœur et les modifications qu'elles éprouvent sous l'influence de divers agents thérapeutiques. *Archiv. Int. Physiol.* 1912, XIII, 115-125
- J.-M. FUECKELMANN. — Beiträge zur Kenntniss der Bestandtheile und Wirkungen des *Adonis vernalis*. *Inaug. Dissert. Rostock* (1911).
- G. GIANNI. — Sull'*Adonis aestivalis*. *Boll. d. sz. d. cult. d. sc. med. u. r. Accad. d. fisiocrit. di Siena* (1887), V, 372.
- *J. GRASSET. — *Adonis vernalis* et adonidine, leur action cardiovasculaire. *La Semaine médicale* (1886), VI, 49-50.
- G. GUICCIARDI. — Il liquido di Bechterew elle cura dell' accesso epilettico. *Rivista speriment. di Freniatria* (1895), XXI, 372-376.
- *J. GUIRLET. — Etude physiologique et thérapeutique de l'Adonide et de son principe glycoside : l'Adonidine. *Thèse doct. méd. Nancy* (1888).
- *GILLET et MAGNE. — *Nouvelle flore française*, (1887), II
- H.-A. HARE. — A study the physiological ant therapeutic effects of Adonidine. *The Therapeutic Gazette* (1886, X, 217-221.

- *P. HARVIER et A. SCHEDROVITSKY. — Action thérapeutique de l'Adonidine en injections intraveineuses. *Bull. et Mémoires Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 3^e série (1926), L, 884-891.
- *P. HARVIER et A. SCHEDROVITSKY. — Action diurétique des injections intraveineuses d'Adonidine chez les cardiaques. *Bull. gén. de Thérapeutique* (1926) CLXXVII, 241-257.
- R.-A. HATCHER et J.-G. BRODY. — The biological standardization of drugs. *The Amer. Journ. of Pharmacy* (1910), CXXXII, 360-372.
- R.-A. HATCHER et EGGLESTON. — The emetic action of the digitalic bodies. *Journ. of Pharm. and exp. Thé.* (1912-1913), IV, 113-134.
- HEINTZ. — *Handbuch. der Pathol. u Pharmakol*, I, 2.
- *A. HENNETON. — L'*Adonis vernalis* dans l'asystolie et dans les néphrites. *Thèse doct. Méd. Lille* (1909).
- *F. HENRIJEAN. — Contribution à l'étude expérimentale des analeptiques du cœur. *Bull. Académie roy. Médecine de Belgique*, 4^e sér. (1910), XXXIV, 958.
- *F. HENRIJEAN. — Recherches expérimentales sur le cœur et les médicaments cardiaques. *Bull. Acad. Roy. Médecine de Belgique*, 5^e sér (1926), VI, 472.
- F. HENRIJEAN. — Le cœur et les médicaments cardiaques, *Arch. Internat. Médecine expér.* (1926), II, 549-800.
- *F. HENRIJEAN et C. HONORÉ. — Recherches expérimentales sur l'adonidine. *Mémoires Cour. Acad. Méd. de Belgique* (1909), XV, fasc. 4, 1-74, et *Bull. Acad. Roy. Méd. de Belgique*, 4^e sér. (1909), XXIII, 363-366.
- *F. HENRIJEAN et WAUCOMONT. — Nouvelles contributions à l'étude des médicaments cardiaques. *Bull. Ac. roy. Méd. de Belgique*, 5^e sér. (1926), VI, 301-306.

- *H. HERMANN et J. MALMÉJAC. — Sur les effets constricteurs et dilatateurs rénaux de l'adonidine, et leurs mécanismes. *C. R. Soc. Biol.* 1929, CI, 101.
- *H. HERMANN et F. JOURDAN. — De l'existence des effets diurétiques de l'adonidine et de l'extrait aqueux total d'*Adonis vernalis*. *C. R. Soc. Biol.* 1929, CI, 103.
- *H. HERMANN et M. RIBÈRE. — Sur deux points particuliers de la pharmacodynamie de l'adonidine et de l'extrait aqueux d'*Adonis vernalis*. *L'Algérie Médicale*. Mai 1929. 130-136.
- H.-L. HEUVEL VAN LINDEN. — Klinische en physiologische waarnemingen omtrent *Adonis vernalis* en adonidine. *Thèse doct. Méd. Leiden* (1883).
- P.-W. HEYL, HART, M.-C. et J. SCHMIDT. — On examination of the leaves of *Adonis vernalis*. *Jour. of the Amer. Chem. Soc.* (1918), XL, 436-453.
- *J.-F. HEYMANS et C. HEYMANS. — Recherches physiologiques et pharmacodynamiques sur la tête isolée du chien. II. — Sur l'influence respiratoire et pneumogastrique de l'adrénaline, de l'atropine, de la pituitine, de la nicotine et des digitaliques. *Arch. Internat. de Pharm. et Thérapie*. (1926) XXX, 9-41.
- *H. HUCHARD. — Un nouveau médicament cardiaque, l'*Adonis vernalis* et l'adonidine. *Bull. et M. Soc. Thér.* 2^e série (1885), XII, 219-234.
- *H. HUCHARD. — Un nouveau médicament cardiaque, l'*Adonis vernalis* et l'adonidine. *L'Union médicale*, 3^e sér. (1886) 25 et 49.
- *H. HUCHARD. — Thérapeutique clinique, Paris (1909), 269.
- L. ILYIN. — De la puissance d'action de l'*Adonis* et des caractéristiques de ses préparations. *Izviés Imp. Voyeno. Med. Akad. S.-Petersburg* (1904), 443-449 (en russe).
- INOUE. — *Acta schol. Med. Kioto* (1922), V, 175.

- W. JACOBS et A. HOFFMANN. — The structural relationship of the cardiac poisons. *Journ. Am. of Biol. Chemistry* (1926), LXVII, 333-339.
- R. JAKSCH. — Die Vergiftungen, in NOTHNAGEL. *Specielle Pathologie und Therapie*, 2^e édit. Wien (1910), 518.
- H. JANUSCHKE. — Nachsicht des Manuskriptes : MESSLOW. *Arch. f. ex. Pathol. u. Pharmakol* (1921), CXI, 125.
- *JULLIARD. — Notes sur l'*Adonis vernalis* et l'adonidine. *Bull. Travaux Soc. médicopratique*. Nouv. série (1884-85), I, 208-212.
- *L. JUNG et P. FONTANAILLE. — Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques d'un glucoside de l'*Adonis vernalis* : l'adonidoside. *C. R. Soc. Biol.* 1928. XCVIII, 1338-1340.
- KATZAUFROFF. — Sur l'adonidine en ophtalmologie. *Vestnik Ophtalmol. Kieff* (1894), XI, 15-22 (en russe).
- KOBERT. — *Arzneiverordnungslehre*, 3^e éd. 333.
- J. KOLDA. — Influence des cardiotoniques sur l'intestin isolé. *C. R. Soc. Biol.* (1926) C, 719-801.
- N. KROMER. — Ueber ein in der *Adonis aestivalis*. L. enthaltenes Glycosid. *Arch. d. Pharm.* (1896) CCXXXIV, 452-458.
- KRAWKOFF. — *Handbuch der Pharmakologie*. St-Pétersbourg (1907).
- KREHL. — *Die Erkrankung des Herzmuskels und die Nervösen Herzkrankheiten*, 3^e éd. Wien-Leipzig.
- *H. LASSALLE. — Recherches pharmacodynamiques et cliniques sur l'action de l'adonidine. *Thèse Médecine*. Toulouse 1927.
- *H. LASSALLE. — Influence de l'adonidine sur l'excitabilité du cœur et du faisceau de conduction. *C. R. Soc. Biol.* 1927. XCVII, 612-615.
- *H. LASSALLE. — Influence de l'adonidine sur le cœur du Lapin en perfusion. *C. R. Soc. Biol.* 1927. XCVII, 1530-1531.

- *H LASSALLE et M. SENDRAIL. — La médication cardios-thénique d'urgence par l'adonidine. *Le Progrès Médical*, 24 nov. 1928.
- N. LAVROSKI. — Modifications de l'excrétion cutanée et pulmonaire dans les hydropisies sous l'influence de l'*Adonis vernalis*. *Thèse doct. Méd. St-Pétersbourg* (1891) (en russe).
- *G. LEMOINE. — Note sur l'action diurétique de l'*Adonis vernalis*. *C. R. Congrès français de Médecine, Lyon* (1911), 232-239.
- *G. LEMOINE. — Note sur l'action diurétique de l'*Adonis vernalis*. *Gaz. des Praticiens* (1912), XIX, 1-5.
- *G. LEMOINE. — Action de l'*Adonis vernalis* sur la tension artérielle. *Bull. et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 3^e série (1912), 687-690.
- LENHARTZ. — Discussion communication ALTMANN « Ueber *Adonis vernalis* ». *Verhandlungen des Vereins für innere Medizin zu Berlin* (1884-1885), IV, 77-78.
- *A. LESAGE. — Note sur l'action physiologique de l'*Adonis vernalis*. *C. R. Soc. Biol.*, 8^e série (1884), I, 479-481.
- *R. LEVENT. — L'*Adonis vernalis*. *Gazette des Hôpitaux*. IC (1479-1480)
- LEWIN. — *Die Nebenwirkungen der Arzneimittel*, 3^e éd. Berlin (1889), 572.
- LEYDIN. — Discussion communication ALTMANN « Ueber *Adonis vernalis* ». *Verhandlungen des Vereins für innere Medizin zu Berlin* (1884-1885), IV, 79-81.
- LHOTA LHOTAK — Untersuchungen über die vaguslähmende Wirkung der Digitaliskörper. *Zrch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* (1908), LVIII, 350-365.
- LIEBREICH. — *Compendium der Arzneiverordnung* (1902).
- F. LINDEROS. — Ueber einige Bestandtheile der *Adonis vernalis*. *Liebigs Analen der Chemie* (1876), 365-366.

- LUBLINSKI. — Discussion communication ALTMANN « Ueber *Adonis vernalis* ». *Verhandlungen des Vereins für innere Medicine zu Berlin* (1884/1885), IV, 74-77.
- LUL. - Sopra alcuni recenti irattamenti del' epilessia. *Rivista speriment. di Freniatria* (1895), XXI, 364-370.
- *R. LUTEMBACHER. — Action sur le cœur des glucosides de l'*Adonis vernalis*. *Bulletin Médical*. 1928, 285-291.
- *R. LUTEMBACHER. — Action sur le cœur des glucosides de l'*Adonis vernalis*. *Pratique médicale française*. 1928, 187-199.
- *R. LUTEMBACHER, L.-J. MERCIER et F. MERCIER. — Etude expérimentale des glucosides de l'*Adonis vernalis*. *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*. 1927, 87-96.
- LUZZATO. — Dell' *Adonis primavera* (*Adonis vernalis*). *Rivista venetia d. Scienze med.* (1885), II. 451.
- MARFORI PIO. — Sull' *Adonis aestivalis*. *La sperimentale* (1887), LIX, 357-380.
- *MARIE. — Structure des Renonculacées. *Thèse doct. Sciences, Paris* (1884).
- M. MASLOW. — Zur Frage der Krampfstelenden Wirkungen *Adonis vernalis* und *Digitalis*. *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* (1926), CXI, 114-124.
- *L. MAYET — *Adonis vernalis*, médicament cardio-rénal. *Gazette des Hôpitaux* (1922) XC, 1544-1548.
- *L.-J. MERCIER. — Sur les constituants de l'*Adonis vernalis*. *Les Nouveaux remèdes* (1914), XXXV, 1-5.
- *L. J. MERCIER. — Contribution à l'étude de l'action thérapeutique de l'*Adonis vernalis*. *Bull. gén. de Thérapeutique* (1914), CLXVIII, 133-136.
- *F. MERCIER et L.-J. MERCIER. — Action de la spartéine sur l'appareil cardio-accélérateur. *C. R. Soc. Biol.* (1925) LXLIII, 1468-1469.

- *L.-J. MERCIER et F. MERCIER. — L'*Adonis vernalis*. Etude chimique et pharmacodynamique. *Revue de Pharmacologie et de Thérapeutique expérimentale*. 1927, I, 1-73.
- E MERCK. — Adonit, ein Kristallisieren der Körper aus *Adonis vernalis*. *Chem. Centralbl.* (1893), L. 344.
- MEYER-GOETLIEB. — *Experimentelle pharmacologie*, 3^e édit. 342.
- MICHAELIS. — Discussion communication ALTMANN: « Ueber *Adonis vernalis* ». *Verhandlungen des Vereins für innere Medicine zu Berlin* (1884-1885), IV, 74.
- *J. MOLLARD. — De l'*Adonis vernalis* comme médicament cardiaque. *L'enseignement médico-mutuel international* (1912), IV, 947.
- *MORDAGNE. — Etude sur l'*Adonis vernalis*. *Thèse Doct. Pharmacie, Paris* (1885).
- MULLER-CUNTZ. — Ueber *Adonigen* als Herzmittel. *Der Therapie der Gegenwart* (1922), LXIII, 39.
- MUTTERER. — Zur Behandlung von Herzkrankheiten mit *Adonis vernalis* als Ersatz der sogenannten chronischen Digitalistherapie. *Die Therapie den Gegenwart* (1905), XLV, 476-479.
- *NOORDEN. — *Adonigen*, ein neueres Herzmittel. *Munch Med. Wolchensch* (1922), LXIX, 745-746.
- T. OLIVER. — Adonidine in the treatment of hearts diseases. *The Lancet* (1888), II, 1012-1013.
- ORLOW. — Aus der Laboratoriumpraxis. *Pharm. Zeitch. f. Russland* (1894), 771.
- PELLIZI. — L'*Adonis vernalis*, associato ecc... *Annali di Frenatria* (1895), 167.
- PENZOLDT. — *Klinische Arzneibehandlung*, 9^e éd., 240.
- *A. PIC. — Les médicaments diurétiques. *Rapports Congrès Français de Médecine Lyon* (1911), 380.

- A. PITINI. — Avvelenamento per *Adonis cupaniana*. *Boll. trimest. osp. di Palermo* (1908), L. 63.
- *PLICQUE. — Les moyens diurétiques non médicamenteux et médicamenteux. *Le Bulletin médical* (1913), XXVII, 11-13.
- *PLICQUE. — La Théocine et l'*Adonis vernalis* comme diurétiques et toni-cardiaques. *Le Bulletin médical* (1913), XXVII, 161-162.
- PODWYSSOTZKY. — Ueber *Adonis vernalis*. *Arch. der Pharm.* (1889), 141-142.
- *POUCHET. — *Traité de Pharmacodynamie et de Matière médicale*, Paris (1907).
- *G. RASETTI. — Note sur l'adonidine. *C. R. Soc. Biol.* 8^e ser. (1884), I, 481-482.
- A.-F. RASSMUSSEN. — Om Koffeinet og *Adonis vernalis*.
- *M. ROCH. — De l'inefficacité de la teinture d'*Adonis vernalis* comme toni-cardiaque. *La Semaine médicale* (1911), XXXI, 541-543.
- *M. ROCH. — Contribution à l'étude de la médication par l'*Adonis vernalis* : rythme couplé adonidique. *Arch. Maladies du cœur* (1913), IV, 390-396.
- M. ROCH et CRAMER. — De la nullité des effets thérapeutiques de l'*Adonis vernalis* et du *Convallaria maiensis*. *Transactions of the International Congress of Medicine, London* (1913), 5^e section (Thérapeutique), 2^e part. 239-245.
- ROSENFELD. — *Verhandlungen des 19 Kongresses für innere Medizin Berlin* (1901).
- ROSSI. — L'eccitabilità della corteccia cerebrale in rapporto alla nuova terapia dell'epilessia. *Rivista speriment. di Freniatria* (1898).
- G. RUMMO et FERRANINI. — Azione biologica comparata dei farmaci cardiaci e azione terapeutica dello strofanto e della strofantina. *Riforma Medica*. 1888.

- H. RUSBY. — *Adonis Drug. Bull. Détroit* (1889), III, 361-364.
- H. SAHLI. — Hermittel und vasomotorenmittel. *Verhandlungen des 19 Kongresses für innere Medizin. Berlin* (1901).
- SCHIEDLOWSKY. — Wirkung des adonidin auf das Auge. *St.-Petersb. Ophth. Ges.* (20 novembre 1906).
- SCHIEDLOWSKY. — Zur Wirkung des adonidin aufs Auge. *Dissert St.-Petersburg* (1907).
- J.-M. SCHMIDT. — The pharmacological action of *Adonis vernalis*. *The Amer. Journ. of Pharmacy* (1920), LXLII, 712-714.
- SCHMIEDEBERG. — Cité d'après CH. RICHET. Poisons du cœur. *Dictionnaire de Physiologie*. Article Cœur. 1900, p. 330.
- *L. SEGOND. — La digestion stomacale peut-elle modifier l'action des glucosides cardiotoniques ? *Thèse doct. Méd. Genève* (1912).
- M. SIERGIEJENKO. — Etude des effets de l'*Adonis vernalis*. *Gaz. Lek. Warszawa*, 2^e sér. (1888), VIII, 679-683 (en polonais).
- M. SIERGIENJENKO. — Action thérapeutique de l'*Adonis vernalis* sur l'organisme de l'homme et des animaux. *Pam. Towarz lek. Warazawa* (1888) LXXXIV, 635-648 (en polonais).
- SLOWTZOFF. — Sur l'action de l'*Adonis vernalis*. *Russk. Vrach.* (1912), XI et 1649 (en russe).
- P. STEPPUHN et G. PEWSNER. — Ueber die Extraktions Bedingungen von *Adonis vernalis*. *Arch. f. exp. Pathol. Pharmacol.* (1925), CV, 334-342.
- H. STERN. — Adonidin, physiologische und medicinische Wirkung. *Merks Arch.* (1900), II, 125 et 165.
- B.-J. STOKVIS. — *Leçons de Pharmacothérapie (Traduction française de de BUCK et de MOOR)* (1905), III, 46.

- Y. TAHARA. — Adonigen, ein in *Adonis amurensis* enthaltenes glukosid. *Bericht. d. Deut. Chem. Ges.* (1891), XXIV, 2579.
- TRAPANI. — Sulla presenza dell' acido aconito nell'*Adonis aestivalis* *Arch. di farm. et terap. Palermo* (1903), XI, 104-107.
- G. TRAVERSA. — Studio sperimentale e clinico sull' azione biologica e terapeutica dell' *Adonis vernalis*. *Giorn. Internaz. d. Scienze med. Napoli, n. ser.* (1885), VII, 640.
- O. TREBOUX. — Starkebildung aus Adonit und Blatte von *Adonis vernalis*. *Ber. d. Deut. Bot. ges.* (1909), XXVIII, 428-430.
- *VAQUEZ. — *Médicaments et médications cardiaques, Paris* (1925), 113-114.
- *VANDERLINDEN. — Recherches microchimiques sur la présence des alcaloïdes et des glucosides dans la famille des Renonculacées. *Ann. Soc. Roy. des Sciences med. et natur. de Bruxelles* (1901), X, 1-50.
- A.-P. VESELKOFF. — Modifications de l'aorte des lapins intoxiqués par l'adonidine. *Russk. Vrach.* (1907), IV, 82 (en russe).
- R.-W. WILCOX. — Adonidin, a clinical study. *Internat. clinic. Philad.*, 14^e sér. I 1904, 13-17
- WILSON. — Preliminary note on adonidine. *Med. News. Philad.* (1886), XLVIII, 8-91.

Table des Matières

AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	11
HISTORIQUE	13
a) EVOLUTION DES CONNAISSANCES CHIMIQUES..	14
b) EVOLUTION DES CONNAISSANCES PHARMACO- DYNAMIQUES	15

PREMIERE PARTIE

ETUDE BOTANIQUE	21
-----------------------	----

DEUXIEME PARTIE

ETUDE CHIMIQUE	35
<i>Chapitre I.</i> — ADONIDINE.....	37
a) Préparation	38
b) Propriétés physiques	43
c) Réactions analytiques	45
<i>Chapitre II.</i> — EXTRAIT AQUEUX TOTAL D'ADONIS VERNALIS	50
<i>Chapitre III.</i> — INFLUENCES DIVERSES AGISSANT SUR LES PROPRIÉTÉS DE L'ADONIDINE ET DE L'EXTRAIT AQUEUX TOTAL D'ADONIS VERNALIS.....	58
a) Influence de la chaleur.....	58
b) Influence du temps.....	59
c) Variations de la toxicité sous l'influence de la digestion.....	60

CONCLUSIONS CHIMIQUES	64
-----------------------------	----

TROISIEME PARTIE

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE	67
<i>Chapitre I. — ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DE L'ADONIDINE.</i>	
TOXICITÉ	69
Mécanisme de la mort	72
ACTIONS SUR LE CŒUR	76
Actions chronotropes	77
A. Chez l'animal à sang froid	77
B. Chez le mammifère	78
C. Mécanisme de ces actions	82
1. Mécanisme du ralentissement cardiaque	82
2. Mécanisme de l'arythmie	88
3. Mécanisme de l'accélération	88
Action inotrope	90
Mécanisme de l'action inotrope de l'adonidine	99
Action dromotrope	100
Action bathmotrope	102
Résumé	104
EFFETS SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE ET ACTION VASCULAIRE	104
Effet sur la pression artérielle	104
Action vasculaire	106
Mécanisme de l'hypertension que développe l'adonidine	120
ACTION SUR LA RESPIRATION	120
ACTION SUR LA DIURÈSE	122
ACTION SUR L'APPAREIL DIGESTIF ET LA MUSCULATURE LISSE	133

ACTION SUR LE SANG.....	134
A. Action sur la coagulation du sang.....	135
B. Action hémolytique	135
<i>Chapitre II.</i> — ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DE L'EX- TRAIT AQUEUX TOTAL D'ADONIS VER- NALIS	138
TOXICITÉ	138
ACTIONS SUR LE CŒUR.....	142
ACTION SUR LA RESPIRATION.....	147
ACTION SUR LA DIURÈSE.....	148
ACTION SUR LE SANG.....	157
A. Action sur la coagulation du sang.....	157
B. Action hémolytique	157
TOLÉRANCE DU CHIEN AUX INJECTIONS INTRAVEI- NEUSES RÉPÉTÉES D'EXTRAIT AQUEUX D'ADONIS VERNALIS	159
CONCLUSIONS PHARMACODYNAMIQUES	162
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.....	167
